

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR  
FACULTAD DE MEDICINA**

**PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA (EAP)  
MEDIANTE LA MEDICIÓN DEL ÍNDICE TOBILLO/BRAZO (ITB) Y SU  
ASOCIACIÓN CON VARIABLES BIOLÓGICAS Y FACTORES DE RIESGO,  
EN PACIENTES INFECTADOS CON EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA  
HUMANA (VIH/SIDA), QUE ESTAN ACTUALMENTE EN TERAPIA  
ANTIRRETROVIRAL, EN EL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS.**

**DISERTACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO  
CIRUJANO**

**DÁVALOS HERRERA MARÍA ALEXANDRA  
PAZMIÑO ZUNIO JANINA GISEL**

Director: Dr. Nelson Ignacio Cevallos Salas

Director Metodológico: Dr. Milton Gross

QUITO, 2012

Universidad Católica del Ecuador (2012)

Reservado todos los derechos de reproducción

## DEDICATORIA

Dedico todo mi esfuerzo, que se plasma hoy en este trabajo, a mis padres. Por el amor y apoyo constante que he recibido siempre. Porque gracias a ellos, y a todo lo vivido a su lado, he podido superar los problemas, no derrotarme ante nada y culminar con felicidad, esta etapa.

*Janina*

A toda mi familia, por su comprensión y apoyo incondicional.

*Alexandra*

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Doctor Cevallos, por el tiempo y dedicación brindada para la realización del presente estudio.

Al Doctor Gross, por su paciencia y pertinentes consejos.

A los miembros del equipo de la clínica de VIH por su entera disposición y múltiples facilidades para la ejecución del presente trabajo.

**A MI FAMILIA**, que confiaron en mí en todo momento y guiaron mi camino, dándome fortaleza para perseguir mis sueños.

**A RONNY**, por darme su alegría y animar mi vida con su presencia, por ser mi amigo y hermano y por brindarme su ternura y cariño.

**A JUANITO**, por su amor noble, que día a día llena de luz mi vida y me impulsa a ser mejor.

**A MI COMPAÑERA** y gran amiga Alex, por compartir momentos de alegría y llanto, por ser incondicional y hacer de esta experiencia una aventura divertida y única.

*Janina*

**AGRADEZCO A DIOS Y AL NIÑO DE ISINCHE**, en quien he encontrado mi fuerza y valentía para poder culminar esta ardua carrera.

**A MI PADRE**, por ser mi inspiración y un amigo incondicional en los múltiples tropiezos que he tenido durante estos seis años de estudio.

**A MI MADRE**, por ser mi fortaleza y acertados consejos, por creer en mí y acompañarme en mis desvelos.

**A MI HERMANO**, por brindarme su apoyo incondicional y momentos de alegría.

**A MI COMPAÑERA**, amiga y cómplice de este trabajo, que con su optimismo y chispa hizo que el mismo fuera toda una bella aventura.

**A TODOS MIS AMIGOS**, quienes estuvieron siempre dispuestos a brindarme palabras de aliento y ánimo, pero que sobre todo con quienes he compartido momentos inolvidables.

*Alexandra*

## **TABLA DE CONTENIDOS**

Agradecimientos

Lista de tablas

Lista de gráficos

Resumen y Abstract

### **CUERPO PRINCIPAL**

#### **CAPÍTULO I**

|              |     |
|--------------|-----|
| INTRODUCCIÓN | 1-3 |
|--------------|-----|

#### **CAPÍTULO II**

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

|                                |      |
|--------------------------------|------|
| Enfermedad Arterial Periférica | 4-13 |
|--------------------------------|------|

|                      |       |
|----------------------|-------|
| Índice tobillo-Brazo | 13-20 |
|----------------------|-------|

|                                      |       |
|--------------------------------------|-------|
| VIH y Enfermedad Arterial Periférica | 21-28 |
|--------------------------------------|-------|

### **CAPÍTULO III**

#### **MÉTODOS**

|   |       |
|---|-------|
| Tipo de estudio                               | 29    |
| Objetivos e Hipótesis                         | 29-31 |
| Pacientes: Criterios de inclusión y exclusión | 31-33 |
| Recolección de datos e información            | 33-34 |
| Plan de análisis de datos                     | 34    |
| Aspectos Bioéticos                            | 35-37 |

### **CAPÍTULO IV**

#### **RESULTADOS**

|                              |       |
|------------------------------|-------|
| Estudio de Prevalencia       | 38-46 |
| Estudio de Casos y controles | 47-57 |

### **CAPÍTULO V**

|           |       |
|-----------|-------|
| DISCUSIÓN | 58-62 |
|-----------|-------|



## **CAPÍTULO VI**

|                 |    |
|-----------------|----|
| CONCLUSIONES    | 63 |
| RECOMENDACIONES | 64 |

## **ANEXOS**

|   |       |
|---|-------|
| Anexo 1- Definición operacional de variables. | 65-67 |
| Anexo 2- Encuesta                             | 68    |
| Anexo 3- Consentimiento Informado             | 69    |

|   |       |
|---|-------|
| <b><u>REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS</u></b> | 70-76 |
|---|-------|

## **APÉNDICES**

|   |       |
|---|-------|
| 1) Virus de la inmunodeficiencia humana: Estructura | 77-79 |
| 2) Ciclo Replicativo del VIH                        | 79-80 |
| 3) Ciclo del VIH y Fármacos Antirretrovirales       | 81-82 |

## LISTA DE TABLAS

*Tabla 1:* \_\_\_\_\_ 41

Medidas de tendencia central y dispersión con respecto a los años de diagnóstico y de tratamiento de la población estudiada en la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012. (N=120)

*Tabla 2:* \_\_\_\_\_ 42

Medidas de tendencia central y dispersión con respecto a los pacientes con carga viral detectable atendidos en la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012. (N=120)

*Tabla 3:* \_\_\_\_\_ 43

Medidas de tendencia central y dispersión con respecto al perfil lipídico de la muestra de la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012. (N=120)

*Tabla 4:* \_\_\_\_\_ 44

Porcentajes y Frecuencias de pacientes en relación a la variable tabaquismo de la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012. (N=120)

*Tabla 5:* \_\_\_\_\_ 45

Frecuencia Y Porcentaje de población estudiada según el Índice De Masa Corporal (IMC), atendidos en la Unidad de Atención Integral De PVV de HEG, año 2012. (N=120)

*Tabla 6:* \_\_\_\_\_ 46

Frecuencia y Porcentaje del Índice Tobillo Brazo (ITB), de la muestra atendidos en Unidad de Atención Integral De PVV de HEG, año 2012. (N=120)

*Tabla 7:* \_\_\_\_\_ 48

Estadísticos descriptivos de pacientes atendidos en la Unidad de Atención Integral De PVV de HEG, año 2012. (N=92)

*Tabla 8:* \_\_\_\_\_ 49

Relación entre Enfermedad Arterial Periférica y variables cuantitativas, de la muestra de la Unidad de Atención Integral De PVV de HEG, año 2012. (N=92)

*Tabla 9:* \_\_\_\_\_ 50

Relación entre ITB patológico y variables cualitativas, de la muestra de la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012. (N=92)

*Tabla 10:* \_\_\_\_\_55

Relación entre ITB e IMC en los participantes del estudio, en la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012, año 2012. (N=92)

## LISTA DE GRÁFICOS

*Gráfico 1:* \_\_\_\_\_ 39

Distribución de la población estudiada por rangos de edad en Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012. (N= 120)

*Gráfico 2:* \_\_\_\_\_ 40

Distribución de la población según sexo en Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012. (N= 120)

*Gráfico 3:* \_\_\_\_\_ 42

Porcentaje de carga viral en los pacientes de la Unidad de Atención Integral De PVV de HEG, año 2012. (N= 120)

*Gráfico 4:* \_\_\_\_\_ 44

Distribución de la población de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012 según tabaquismo. (N= 120)

*Gráfico 5:* \_\_\_\_\_ 45

Distribución de la población según el IMC atendidos en la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG año 2012. (N= 120)

*Gráfico 6:* \_\_\_\_\_ 46

Porcentaje de ITB patológico y normal de los pacientes de la Unidad de Atención Integral De PVV año de HEG, año 2012. (N= 120)

*Gráfico 7:* \_\_\_\_\_ 47

ITB según edad de los pacientes de la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012. (N= 120)

*Gráfico 8:* \_\_\_\_\_ 52

Recuento de pacientes de la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012, según sexo, dependiendo del resultado de ITB. (N= 92)

*Gráfico 9:* \_\_\_\_\_ 53

Distribución de la población por rangos de edad en la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012, según el resultado de ITB. (N= 92)

*Gráfico 10:* \_\_\_\_\_ 53

Recuento de pacientes de la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012, según Tabaquismo, según el ITB.

*Gráfico 11:* \_\_\_\_\_ 54

Recuento de pacientes de la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012, según año 2012, según IMC, dependiendo del resultado de ITB

*Gráfico 12:* \_\_\_\_\_ 56

Recuento de Triglicéridos de los pacientes de la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012, según el resultado de ITB. (N= 92)

*Gráfico 13:* \_\_\_\_\_ 57

Recuento de LDL de los pacientes de la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012, según el resultado de ITB. (N= 92)

*Gráfico 14:* \_\_\_\_\_ 58

Recuento de la Carga viral de los pacientes de la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012, según el resultado de ITB. (N= 92)

## RESUMEN

**Introducción:** La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha asociado con el mayor riesgo de desarrollar aterosclerosis subclínica prematura, que favorece una mayor incidencia de episodios cardiovasculares; ello atribuido a múltiples factores relacionados, como alteraciones metabólicas producidas por el TARGA, una mayor supervivencia de dicha población, la misma infección, entre otros. La enfermedad arterial periférica (EAP) de los miembros inferiores, es un indicador importante de aterosclerosis sistémica y el índice tobillo-brazo (ITB), es una técnica no invasiva, sencilla y barata para el diagnóstico de la misma. Una serie de estudios se han realizado acerca de la EAP en la población con infección por el VIH, cuyos resultados han sido poco concluyentes y contradictorios, sin embargo en nuestro país no disponemos de dichos datos.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de la EAP, mediante la medición del ITB y su asociación con variables biológicas y factores de riesgo, en pacientes infectados VIH positivos, que están actualmente en TARGA, en el Hospital Enrique Garcés. (HEG)

**Métodos:** Estudio mixto (prevalencia – casos y controles). Se evaluó la presencia de EAP mediante la determinación del ITB en reposo de los



pacientes infectados por el VIH mayores de 20 años, con TARGA, de la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG. La EAP se definió como un ITB  $\leq 0,90$  y  $\geq 1,40$ .

**Resultados:** Se incluyeron para el estudio de prevalencia 120 pacientes, con un promedio de edad de 38,68 años, de los cuales 61,7% fueron mujeres y 38,3% hombres. La prevalencia de EAP fue del 36,7% ( $n=44/120$ ). En el estudio de casos y controles, se estudió 46 sujetos, respectivamente. En el análisis multivariable, los factores que se asociaron significativamente con la EAP fueron los años de tratamiento ( $p= 0,025$ ) y el sobrepeso (OR: 3,162; IC95% 1,244 – 8,039;  $p: 0,007$ ). Los años de diagnóstico ( $p= 0,062$ ) y niveles de triglicéridos ( $p=0,061$ ) se asociaron al ITB patológico, aunque no fueron estadísticamente significativas.

**Conclusiones:** Se encontró una alta prevalencia de EAP, lo que puede deberse a los factores de riesgo presentes en esta población. Se confirmó que los años de tratamiento, así como un IMC  $\geq 25$  están directamente relacionados con el riesgo de padecer EAP.

**Palabras claves:** VIH, Enfermedad arterial periférica, Índice tobillo-brazo, Riesgo Cardiovascular.

## ABSTRACT

The infection caused by the human immune-deficiency virus (HIV) has been associated with greater risk to develop sub clinic premature atherosclerosis, which favors a higher incidence in cardiovascular diseases; this is attributed to multiple related factors, like metabolic alterations caused by the highly active antiretroviral therapy (HAART), higher survival rates in said group, the infection itself, etc. The peripheral arterial disease (PAD) in the lower limbs is an important indicator of systemic atherosclerosis and the ankle-brachial index (ABI) is a simple, cheap, non-invasive diagnostic tool for it. A series of studies had been made in regards of PAD in HIV infected patients which report inconclusive and contradictory results; nonetheless there is no data about the subject in our country.

**Objective:** to determine the prevalence of PAD using the ABI and its association with biological variables and risk factors in HIV infected patients that are currently under antiretroviral therapy in “Enrique Garcés” Hospital.

**Methods:** We conducted a mixed study (prevalence - case control) to evidence the PAD through the ABI determination in HIV infected patients over 20 years

old, with HAART, in the HIV/AIDS clinic in the “Enrique Garcés” Hospital. The EAP was defined as an ITB  $\leq 0,90$  y  $\geq 1,40$ .

**Results:** For the prevalence study 120 patients were included, with an average age of 38,68 years, of which 61,7% were female and 38,3% were male. The PAD prevalence obtained through ABI was 36,7% (n=44/120). In the case-control study, 46 patients were assigned to each group. The factors that were significantly associated with PAD were the years of treatment (p=0,025) and overweight (OR: 3,162; IC95% 1,244 – 8,039; p: 0,007); years since diagnosis, and triglycerides levels show values near the acceptance of the alternate hypothesis.

**Conclusions:** A high prevalence of PAD was found, which can be the result of the risk factors present in this group. We confirmed that the years of therapy, and a BMI  $\geq 25$  are directly related con the risk of developing EAP.

**Key words:** HIV, Peripheral arterial disease, ankle-brachial index, cardiovascular risk factors.

# **CAPÍTULO I**

## **INTRODUCCIÓN**

El VIH, es una enfermedad que se ha ido incrementando constantemente a nivel mundial, es así que en el 2009 el número de personas que vivían con el VIH en todo el mundo alcanzó aproximadamente los 33,3 millones, de los cuales 1,4 millones corresponden a América del Sur y Central. En el mismo año se reportó a 2,2 millones de personas recién infectadas (24)

Mientras que en nuestro país, según el Programa Nacional de SIDA, del Ministerio de Salud Pública, el total de casos en el 2010 fue 21.810 personas con VIH y/o SIDA, de las cuales se han reportado 4.970 personas fallecidas a causa de enfermedades asociadas con SIDA. El grupo de edad entre 20 a 44 años, es el mayormente afectado. (5)

La razón hombre/mujer para casos de SIDA en 2008 (2.95) se mantuvo similar a la de los 2 años precedentes, pero para 2009 disminuyó a 2.44. (5)

Las provincias de Pichincha y Guayas son las principalmente afectadas, sin embargo se debe resaltar que en los últimos dos años, se ha incrementado el número de casos notificados de VIH en las provincias de Los Ríos y Esmeraldas. Se debe destacar que en el 2009, la provincia de Santa Elena ocupó el tercer lugar de incidencia por provincias en el país. (5)

Concomitantemente con el incremento de los casos de VIH/SIDA, ha aumentado la cobertura del TARGA. De hecho entre el 2003 y 2008, el acceso a medicamentos antirretrovirales en países de ingresos bajos y medianos aumentó diez veces (24)

Sin embargo, el TARGA, así como la infección misma, producen trastornos metabólicos en pacientes con VIH, como dislipidemia, lipodistrofia e insulino-resistencia (23), que favorecen la comorbilidad y tienen un impacto negativo en el bienestar de los pacientes, debido al mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. De ahí la importancia, que se evalué la EAP, en pacientes infectados con VIH/SIDA.

La EAP, es el conjunto de cuadros sindrómicos, agudos o crónicos, generalmente derivados por la presencia de una enfermedad arterial oclusiva, que condiciona un insuficiente flujo sanguíneo a las extremidades y que tiene una etiología multifactorial agravada, por al menos uno de los siguientes factores de riesgo como: diabetes, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo. (9) Actualmente su prevalencia en pacientes VIH no está clara, pero algunos estudios sugieren que hay una relación directa entre EAP y VIH-SIDA. Así por ejemplo Periard *et al* (23) concluye que la prevalencia de la EAP sintomática y asintomática es alta, de 20,7% en pacientes infectados con VIH/SIDA. Mientras que Sharma *et al* (28) concluyó que la prevalencia era baja, 0,3%.

Un método no invasivo para valorar EAP es el ITB, expresado como, el cociente entre la presión arterial sistólica maleolar y la presión arterial sistólica en el brazo, requiriéndose un Doppler, con una frecuencia de emisión entre 5 y 10 Mhz y un manguito de toma de presión manual.

Se considera el ITB como una prueba diagnóstica sencilla, objetiva y reproducible, con mínima variabilidad intra e interobservador. (9) El ITB patológico ( $\leq 0,9$  -  $\geq 1,4$ ) tiene una sensibilidad  $> 95\%$  y una especificidad próxima al 100% para diagnosticar EAP, en comparación con la arteriografía (26).

Según la bibliografía consultada, los datos epidemiológicos existentes sobre “Enfermedad Arterial Periférica” en pacientes infectados por VIH/SIDA, son poco concluyentes y contradictorios. Además en nuestro país no se ha realizado investigación alguna sobre el tema.

Por lo expuesto, esta es la principal razón para elaborar nuestro estudio, que busca determinar la prevalencia de esta enfermedad en pacientes infectados VIH positivos y su relación con factores de riesgo. El resultado final nos permitirá saber si podemos utilizar este índice como screening en esta población y la necesidad de implementar medidas preventivas y educativas.

## **CAPÍTULO II**

### **ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA**

La enfermedad arterial periférica es un trastorno clínico caracterizado por estenosis u oclusión de la aorta torácica o abdominal, o de arterias de las extremidades. Entre las causas se encuentran aterosclerosis, trombosis, embolia, vasculitis, displasia fibromuscular, síndrome de atrapamiento, enfermedad de la adventicia quística y traumatismo.

En la población general se ha visto una prevalencia del 3% al 10%, e incluso en algunos estudios llega hasta un 15% - 20% en personas mayores de 70 años. La EAP puede tener una presentación asintomática, en las 2/3 de los pacientes o tienen sintomatología atípica en las piernas; como lo evidencia los hallazgos en autopsias de adultos no seleccionados, donde se ha hallado una estenosis de un 50% o más, en un 15% de hombres y un 5% de mujeres que no tenían clínica. Con lo mencionado, se puede decir que por cada paciente con EAP sintomática existen 3 o 4 pacientes con EAP sin criterio clínico para claudicación intermitente. (15).

La mayor prevalencia de EAP es de origen aterosclerótico, que se observa en el sexto y séptimo decenio de la vida. (9)

## **ETIOLOGÍA:**

| CAUSAS DE LESIONES OBSTRUCTIVAS DE EXTREMIDADES<br>INFERIORES |
|---|
| Arterioesclerosis   |
| Arteritis   |
| Coartación de Aorta congénita y adquirida                     |
| Endofibrosis de la Arteria ilíaca externa                     |
| Displasia fibromuscular                                       |
| Embolias Periféricas  |
| Aneurisma poplíteo  |
| Quiste Adventicial de la Arteria Poplítea                     |
| Atrapamiento Poplíteo   |
| Tumores vasculares primarios                                  |
| Enfermedad de Takayutsa                                       |
| Trombosis de arteria ciática persistente                      |

Harrison, 2011

## **FISIOPATOLOGÍA**

Se debe principalmente a la disminución del aporte de oxígeno, debido a la estenosis u obstrucción de las arterias que irrigan las extremidades inferiores, a causa de un proceso aterosclerótico, que se detallará posteriormente. Con el ejercicio, las lesiones obstructivas de los vasos de los músculos de la pierna,



limitan el aumento del flujo sanguíneo, produciendo un desequilibrio entre el aporte del oxígeno y la demanda, esto desemboca en la isquemia muscular con la siguiente sintomatología clínica de claudicación intermitente.

En la isquemia crónica las lesiones arteriales deterioran el flujo sanguíneo, el mismo que no puede satisfacer las necesidades basales de nutrición tisular.

### **ANATOMÍA PATOLÓGICA:**

La aterosclerosis afecta a la capa íntima de las arterias de mediano y gran calibre, como aorta abdominal y arterias ilíacas en un 30%, las femorales-poplíteas (80-90%) y los vasos más distales como arterias tibiales y peroneas (40-50%), y dependiendo de los vasos afectados da una clínica característica. Las lesiones ateroscleróticas tienden a parecer en los puntos de ramificación arteriales, que son zonas de flujo sanguíneo turbulento. Su proceso de formación se extiende a lo largo de varios decenios y es un crecimiento discontinuo, con períodos de inactividad seguidos de episodios de rápida evolución, es decir que presenta una fase asintomática prolongada, que en la mayoría de ocasiones es seguida de manifestaciones clínicas, que pueden ser de naturaleza crónica como Angina de pecho estable, claudicación intermitente o agudas como Infarto Agudo de Miocardio y Enfermedad Cerebro Vascular.

Esta última, Se da ante una respuesta inflamatoria por daño y lesión en la pared que se caracteriza por la acumulación de lipoproteínas y elementos celulares.

Es un proceso crónico que conduce a la formación de placas, que puede llevar a ocluir la luz arterial.

### **Formación de lesión inicial de aterosclerosis:**

La estría grasa se forma por la acumulación de lipoproteínas de baja densidad dentro de la íntima, que se ve favorecida por una mayor permeabilidad de células endoteliales y por la unión de los componentes de la matriz extracelular (proteoglicanos y glicosaminoglicanos), lo que beneficia su retención, agregación y su internalización en las celulares musculares lisas.

La oxidación de las LDL (Colesterol de Baja Densidad) genera Lisofosfatidilcolina con actividad quimiotáctica para monocitos y células musculares lisas, mismas que producen MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos).

Conjuntamente se produce una alteración en el endotelio vascular produciéndose tres fenómenos: alteración en el tono (disminución de NO-Óxido Nítrico), pérdida de las propiedades antitrombóticas y la expresión de las moléculas de adhesión para receptores de Linfocitos (Ls) y Monocitos (Mo) como el VCAM-1 y el ICAM-1 y -2., lo que favorece su entrada. Los macrófagos fagocitan y eliminan las LDL modificadas, acumulando grandes cantidades de colesterol y convirtiéndose en células espumosas (lipidóforas). Además forman

diversos factores de crecimiento, citocinas, factores quimiotácticos y estimulantes de la proliferación de las células musculares lisas. Estos son: Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), IL-1 (Interleucina-1), el TNF- $\alpha$ , Factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) (potente inductor de síntesis de tejido conectivo de las células musculares lisas).

Algunas células espumosas sufren apoptosis, formando un centro con abundantes lípidos, conocido como centro necrótico.

### **Lesion fibrograsa:**

La transformación de las células musculares lisas (CML) productoras de la matriz extracelular, antes mencionada, constituye un cambio fenotípico pues dejan de ser contráctiles, no proliferativas, y empiezan a producir factores de crecimiento (PDGF), TGF- $\beta$ , y citocinas como la IL-1, los mismos que estimulan su migración desde la túnica media hasta la íntima, su proliferación y la producción de colágeno intersticial. Todos estos cambios en las CML hacen que la estría grasa se convierta en una lesión fibrosa.

### **Evolución de ateroma:**

Los productos de la coagulación sanguínea y la trombosis contribuyen a la evolución del ateroma y sus complicaciones. Las estrías avanzadas presentan

grietas microscópicas que pueden formar microtrombos con abundantes plaquetas que se activan por la exposición a la matriz extracelular y liberan factores como el PDGF y TGF- $\beta$ , que inducen respuesta fibrótica.

### **Microvasculatura:**

A medida que avanzan las lesiones, se forman plexos microvasculares que producen complicaciones, al permitir el tránsito de los leucocitos y constituir focos de hemorragia en la placa, ya que estos vasos son friables y tienden a romperse. Estas extravasaciones provocan trombosis con la consecuente formación de trombina, que genera fibrina, la misma que envía señales para la migración y proliferación de CML y producción de la matriz extracelular.

### **Calcificación, rotura, trombosis y cicatrización:**

Durante la evolución de las placas, existe acumulación de calcio, gracias a proteínas como la osteocalcina, osteopontina y proteínas morfogénicas óseas.

Al principio de la formación de un ateroma, el crecimiento es hacia el exterior conservando el calibre de la luz. Cuando existe rotura del extremo fibroso de la placa, se produce trombosis arterial (microtrombos), lo que permite que una serie de factores coagulantes tenga contacto con el colágeno de la matriz y el

factor hístico producido por las células espumosas. Estos trombos son lisados por la trombomodulina, activador del plasminógeno hístico, Prostaciclina (PGI), NO (Óxido Nítrico). Cuando el coágulo supera estos mecanismos endógenos, se propaga, originando oclusión arterial.

La fibrosis subsecuente inducida por la trombina y cicatrización origina una respuesta fibroproliferativa lo que produce una placa excéntrica que provoca una estenosis importante. Esta secuencia de episodios facilita la rotura de un ateroma vulnerable.

Los macrófagos, los Linfocitos T y la inmunomodulación tienen un papel activo en la progresión y rotura de la placa. Las placas de localización excéntrica son más vulnerables en las áreas bisagra o zonas de unión a la pared. En estas áreas abundan los Macrófagos y los Ls T, mismos que secretan Interferón Gamma ( $IF-\infty$ ) y enzimas como metaloproteinasas que degradan el tejido conectivo y debilitan la cápsula fibrosa de las placas.

## **CUADRO CLÍNICO**

La sintomatología de los pacientes con insuficiencia arterial de las extremidades provocada por arteriopatía crónica se estratifica según la **clasificación de Leriche-Fontaine (27)**:

|                  |  |
|------------------|--|
| Grado I          | Asintomático. Detectable por índice tobillo-brazo < 0,9                  |
| Grado IIa        | Claudicación intermitente no limitante para el modo de vida del paciente |
| Grado IIb        | Claudicación intermitente limitante para el paciente                     |
| Grado III        | Dolor o parestesias en reposo  |
| Grado IV         | Gangrena establecida. Lesiones tróficas                                  |
| Grado III y/o IV | Isquemia crítica. Amenaza de pérdida de extremidad                       |

Serrano, 2007.

Se diferencian tres estadios clínicos no secuenciales: EAP asintomática, detectada únicamente por exploración física o pruebas diagnósticas; claudicación intermitente e isquemia crítica.

La claudicación intermitente (CI), es el principal síntoma de EAP, sin embargo no es siempre un predictor de la presencia o ausencia de la misma. Su prevalencia es de un 3 - 6%, dependiendo de la edad del paciente, siendo mayor en varones en poblaciones jóvenes.

Cerca de una cuarta parte de los pacientes con CI, sufrirán un deterioro clínico, siendo un cambio en el ITB, el mejor predictor. Se puede evidenciar, al inicio una aparente estabilización sintomática que es debido al desarrollo de colaterales como adaptación metabólica del músculo isquémico. (16).

La CI es producida por el ejercicio, se caracteriza por un dolor intenso en la pierna que obliga a parar la actividad física, que cede tras unos minutos de

reposo y es reproducible. La oclusión de las arterias a nivel infrainguinales provoca dolor en los músculos de la pantorrilla; mientras que las arterias más proximales, en las caderas, músculos y en la región glútea.

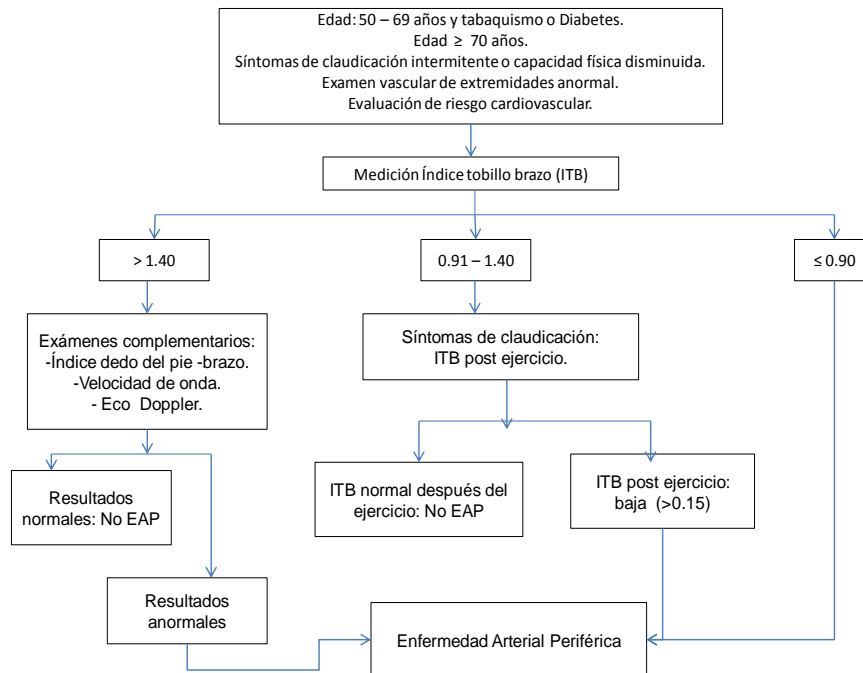
Esta claudicación se produce casi en una tercera parte de los pacientes con isquemia crónica.

Parte de la sintomatología de estos pacientes es un dolor en reposo isquémico crónico, úlceras o gangrena, atribuibles a una EAP demostrada objetivamente. Se caracteriza por ser un dolor intenso, de predominio nocturno, pero puede ser continuo, suele despertar al paciente por la noche. Se localiza en la parte distal de un pie, o cercano a una úlcera. Son factores modificantes el frío y la elevación de la pierna, que aumentan la intensidad del dolor, mientras que la posición declive provoca un alivio parcial, pero empeora la isquemia provocando un edema maleolar y del pie llamado pie de Langosta. Podría estar acompañado de un dolor lancinante a causa de una neuropatía isquémica.

## **DIAGNÓSTICO:**

El diagnóstico se realiza en basa a la clínica, anamnesis y exploración física, y se confirma mediante métodos hemodinámicos (Índice de Yao) y morfológicos (Eco Doppler y Arteriografía)

## ALGORITMO PARA DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA



TASC II, 2007

## **ÍNDICE DE TOBILLO-BRAZO:**

El ITB, es una prueba de fácil realización, económica, no invasiva y reproducible, Es un método sencillo y fiable para diagnosticar EAP. Además muestra una excelente correlación con los síntomas y la limitación funcional del paciente, como también puede predecir la severidad de la misma. Así por ejemplo si el ITB en un mismo individuo, disminuye los valores de la primera determinación anteriormente realizada, nos indica una progresión de la



enfermedad o el fracaso de una reconstrucción arterial. Del mismo modo, un aumento espontáneo del ITB suele deberse al desarrollo de circulación colateral en la extremidad. (22)

El ITB resulta del cociente entre la presión medida en el miembro inferior y la del miembro superior ipsolaterales. Se elige el peor de los resultados cuando el ITB es diferente en un lado del sujeto que en otro.

En las personas sin patología arterial, la diferencia entre las presiones medidas en las arterias pedia y tibial posterior no debe superar los 10 mmHg, una diferencia  $> 15$  mmHg nos indica que existe una oclusión o estenosis proximal en la arteria con la presión más baja (22), además la presión arterial sistólica del tobillo es 10-15 mmHg mayor que la presión sistólica braquial debido a la mayor resistencia vascular periférica en las arterias del mismo. (10)

El ITB, posee diferentes ventajas como es su alta sensibilidad y especificidad, en pacientes sintomáticas, comparado con la angiografía, un ITB patológico tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 100% para la detección de lesiones con estenosis  $> 50\%$  en una o más arterias de una pierna.

En relación a otros métodos de detección de EAP, el Cuestionario OMS/Rose o el Cuestionario de Claudicación de Edimburgo, presentan una baja sensibilidad, correspondiente al 68 y 80%, respectivamente. (9).

El grosor íntima-media carotídeo, es también otro método diagnóstico de aterosclerosis subclínica, uno de los marcadores mejor validados, pero este precisa personal especialmente calificado y no permite la detección de EAP asintomática y la estratificación de su gravedad. Se ha observado que los pacientes con un ITB  $<0,9$  tienen un grosor carotídeo más elevado. (12)

Los valores del ITB obtenidos, categoriza a la EAP y dependiendo de ello, podemos descifrarlo como afectación aterosclerótica (si el ITB es  $< 0,90$ ) y como afectación de la elasticidad del vaso (por  $> 1,40$ ). Los resultados del ITB se interpretan del siguiente modo (16):

- 0.00-0.40: enfermedad arterial periférica grave (EAP), suficiente para causar dolor en reposo o gangrena
- 0.41-0.89: EAP suficiente para causar claudicación
- 0.90-1.40: Normal
- $> 1.40$ : vaso no compresible (calcificado).

Cuando obtenemos valores elevados, nos indica un vaso no compresible, asociado a una importante calcificación arterial que origina una presión arterial falsamente elevada en las arterias del tobillo. Esta situación la encontramos con mayor frecuencia en ancianos con Diabetes Mellitus, quienes pueden tener presiones entre un 5 y un 10% más elevadas, es decir, presiones falsamente

elevadas (22); pacientes con hemodiálisis por insuficiencia renal terminal y ocasionalmente, pacientes en tratamiento crónico con corticoides.

Ésta es la mayor limitación del ITB, por lo que estos pacientes deben ser remitidos para otras pruebas diagnósticas más precisas, como es la determinación del índice dedo del pie-brazo, ya que las arterias de los dedos son menos susceptibles de calcificación arterial, aunque es un método más sofisticado y complejo (manguito especial, fotopletimógrafo) y, por lo tanto, menos asequible que el ITB. En estos casos se considera criterio diagnóstico de EAP un índice dedo del pie-brazo  $< 0,7$  (10)

Los valores bajos de ITB se han asociado con altas tasas de Enfermedad Cerebrovascular y Enfermedad Coronarias concomitantemente. Para ser precisos un ITB  $< 0,90$ , incrementa el riesgo de mortalidad cardiovascular entre 3 a 6 veces (16)

En la población general, se ha demostrado que tanto los valores bajos ( $\leq 0,90$ ) como los valores altos ( $> 1,40$ ) de ITB se asocian a un aumento de la mortalidad global y de origen cardiovascular. (4)

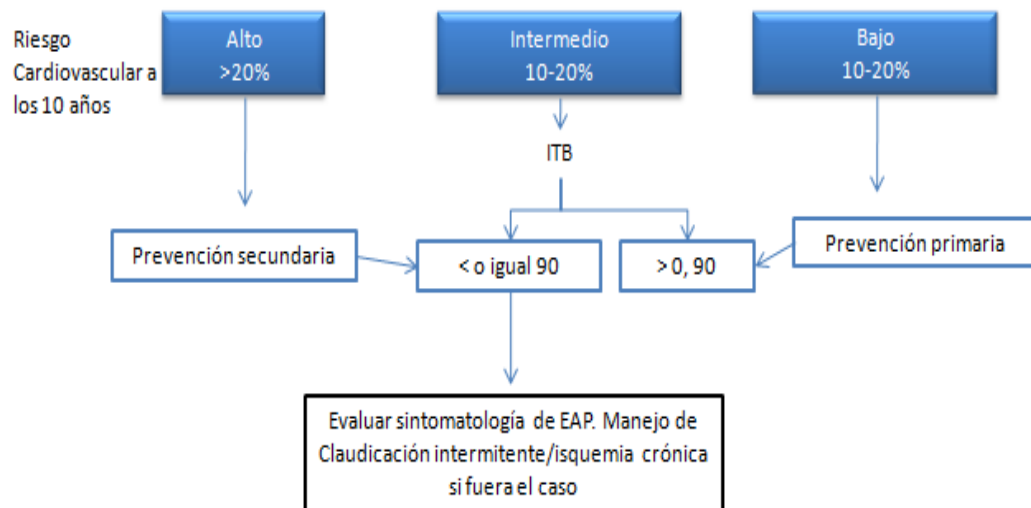
El ITB, es una herramienta de fácil realización que nos es útil también, como un marcador predictor independiente de mortalidad cardiovascular, por lo que no sólo nos diagnóstica EAP, sino que nos sirve para estratificar el riesgo vascular

de los pacientes a los que se les realiza. Siendo esta relación entre ITB y Enfermedad Cardiovascular, no lineal.

En diversos estudios, se ha encontrado que al unificar el ITB con el Score de Framingham (SF) en la población general, los varones con SF de 20% con un normal ITB deberían ser colocados en la categoría de riesgo intermedio (10-20%), mientras que las mujeres que se encuentran en las categoría de riesgo bajo (<10%) con un ITB patológico deberían ser estratificadas en riesgo alto. (>20%).

Se concluyó que un ITB provee información de riesgo independiente comparado con el SF, y cuando son combinados, un ITB bajo (<0,90) duplica aproximadamente el riesgo de mortalidad total, de mortalidad Cardiovascular y de principales eventos Coronarios. (8)

### Algoritmo para uso de ITB en la evaluación de riesgo cardiovascular en la población.



TASC II, 2007

La gráfica superior, indica que un ITB, proporciona estratificación de riesgo adicional en pacientes con riesgo de Framingham entre 10% y 20% en 10 años. En pacientes categorizados dentro de un riesgo intermedio con un ITB anormal, deberán ser colocados en alto riesgo y realizar prevención secundaria, mientras que los pacientes con un SF bajo e ITB normal, una prevención primaria.

Por tanto la medida del ITB mejora la exactitud en la predicción del riesgo cardiovascular de la escala de Framingham en la población general.

Según TASC II, las recomendaciones para realizar screening para detectar EAP mediante la medición del ITB son:

- En todos los pacientes que presenten sintomatología en piernas
- Pacientes cuyas edades comprenden entre 50 a 69 años, si tuvieran un factor de riesgo cardiovascular. (Diabetes o Fumador)
- Pacientes mayores de 70 años, independientemente de la presencia de factores de riesgo cardiovascular.
- Todos los pacientes con un score de Framingham de 10-20%

## **FACTORES DE RIESGO**

Existen varios factores de riesgo para la EAP, como son los modificables que abarca:

El tabaquismo, habiéndose encontrado que los fumadores tienen cuatro veces más riesgo de desarrollar claudicación intermitente que los no fumadores. Otros son la hiperlipidemia siendo el mejor predictor el cociente entre colesterol total/HDL (8); hipertensión Arterial, que incrementa el riesgo de EAP en 2 a 3 veces; diabetes Mellitus, que duplica el riesgo de claudicación intermitente (8) y además existe un aumento de riesgo de EAP en un 25% por cada aumento del 1% de la hemoglobina glucosilada, exponiéndose los pacientes a un mayor riesgo de amputación en relación a los no diabéticos (8). Se ha observado

también hiperhomocisteinemia hasta en un 30% de los pacientes jóvenes con EAP. (16)

Mientras que los no modificables se encuentran el sexo y edad.

EDAD: Según datos de estudios, se observa una relación directamente proporcional de EAP con la edad, de tal forma que pacientes que oscilan entre 40 a 70 años, se ha descrito una prevalencia de aproximadamente entre un 3-10,5%. Sin embargo estos datos, pueden variar, según la definición que algunos estudios consideran de EAP. En países como España es del 8,5% en personas mayores de 55 años (media de edad de 70 años). En EEUU, la prevalencia de enfermedad vascular periférica en población general no seleccionada es del 2,5% en el grupo de 50–59 años y del 14,5% en los mayores de 70 años.

De igual manera, en relación a la principal sintomatología de EAP, se estima que la prevalencia de claudicación intermitente es mayor en pacientes de edad avanzada (> de 70 años), de aprox. 70% mientras que en el grupo de 60-65 años es menor, correspondiente a un 35%. (26)

SEXO: El género masculino se ha observado que es ligeramente más afectado por EAP, tanto asintomática como sintomática en relación a las mujeres. Sin embargo esta diferencia, que es mayor en poblaciones jóvenes, no es evidente en edades muy avanzadas. Además, la prevalencia en los varones es mayor en los grados de afectación más severa (isquemia crítica). En cuanto, a la

claudicación intermitente existe una relación de 2:1 e incluso hasta 3:1 (16), hombre: mujer.

## VIH Y EAP

Los pacientes con VIH-Sida presentan una aterogénesis acelerada, favorecida por el VIH, TARGA y su continuo estado pro-inflamatorio y procoagulante. (1)

### EFFECTOS DIRECTOS DEL VIH SOBRE EL DESARROLLO DE LA ATEROSCLEROSIS:

| VIH y aterogénesis | Mecanismo             | Biomarcadores en estudios clínicos de pct. sin TARGA         | Marcadores de aterosclerosis en pct. Sin TARGA   |
|--------------------|-----------------------|--|--|
| Efectos directos   | Inflamación           | ↑ IL-6<br>↑ TNF- $\alpha$<br>↑ MCP-1<br>↓ IL-10              | Aumento del grosor carotídeo.<br>↓ Elasticidad arterial.<br>↑ Prevalencia calcificación de la arteria coronaria. |
|                    | Disfunción endotelial | ↑ VCAM-1<br>↑ ICAM-1<br>↑ Factor von Willebrand              |  |
|                    | Estrés oxidativo      | ↑ Concentración peróxidos                                    |  |
|                    | Coagulación           | ↑ Dímero D<br>↑ t-PA   |  |
| Efectos indirectos | Activación inmune     | ↑ Células CD8+/HLA-DR+/CD38<br>↑ Expresión receptor TNF alfa |  |
|                    | Dislipidemia          | ↓ cHDL<br>↑ Triglicéridos                                    |  |

Masiá M, Gutiérrez F. 2009



## **Inflamación.-**

El estado proinflamatorio asociado al VIH causa una mayor expresión de moléculas de adhesión endotelial (CAM), que favorece la liberación y trans migración de los leucocitos, como también se ha encontrado mayores concentraciones plasmáticas de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina.-6 (IL-6), moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1), la molécula de adhesión vascular VCAM-1 y el factor von Willebrand, inhibidor del activador tisular del plasminógeno (tPAI-1).

La TARGA, independientemente del esquema, disminuye las concentraciones de los marcadores pro-inflamatorios, como son VCAM-1, IL-6, PCRus P-selectina, leptina y dímero D y un aumento paralelo de mediadores antiinflamatorios como IL-10, proteína quimiotáctica de los macrófagos (*macrophagechemotacticprotein*, MCP1), las misma que se asocian de forma positiva con la replicación viral.

El mecanismo por el cual el VIH-Sida causa una lesión vascular, aún no está claro. Al momento se atribuye a la proteína gp-120, que favorece la adherencia del CD4 y los receptores CXCR4 con el endotelio vascular; como también a las proteínas reguladoras:

Proteína inductora de transcripción (Taf): que induce la producción de TNF- $\alpha$  y  $\beta$  en monocitos, linfocitos T y células epiteliales y del factor nuclear de cadenas ligeras kappa potenciador de células B activadas (NF- $\kappa$ B) e IL-6 en células linfoblastoides y epiteliales

Nef: induce la liberación de diversas quimiocinas, desde monocitos y macrófagos, como las proteínas inflamatorias macrofágicas-1  $\alpha$  y  $\beta$ , IL-6, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ .

En un subestudio del ensayo SMART (The Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy) se compararon varios biomarcadores inflamatorios y protrombóticos en pacientes que interrumpían frente a los que mantenían tratamiento continuo. Las concentraciones basales elevadas de IL-6, dímero D y proteína C reactiva ultrasensible (PCRu), se asociaron con un riesgo aumentado de mortalidad por todas las causas.

La disfunción endotelial constituye una de las primeras etapas del desarrollo de la aterogénesis y esta se encuentra estrechamente ligada a la inflamación en la que diversas citocinas, inducen la activación endotelial y alteran la vasodilatación, dependiente del endotelio.

El VIH infecta a las células musculares lisas arteriales produciendo inflamación local con secreción de citocinas pro-inflamatorias. Las proteínas del VIH también producen daño directo, por ejemplo la proteína reguladora Tat,

aumenta la permeabilidad e induce la apoptosis de las células endoteliales, al igual que la gp 120. Las citocinas producidas principalmente son factor nuclear de cadenas ligeras kappa potenciador de células B activadas (NF- $\kappa$ B) y el TNF- $\alpha$ , que aumenta la expresión de moléculas de adhesión, E-selectina, VCAM-1 e ICAM-1.

La infección por el VIH, genera un aumento en el estrés oxidativo, incrementando los radicales libres y moléculas de nitrógeno, lo que provoca daño oxidativo a proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, y un desarrollo prematuro de aterosclerosis. Además la proteína Tat del virus de VIH, inhibe la síntesis de la enzima superóxidodismutasa, lo que explica su efecto oxidante.

La interrupción de la TARGA genera efectos indirectos del VIH sobre el desarrollo de la aterosclerosis, al ocasionar un estado más pro-inflamatorio, por el rebote viral que incrementa la adhesión plaquetaria y migración de células inflamatorias y por tanto la formación de una placa inestable, lo que aumenta el riesgo cardiovascular.

### **EFFECTO DEL VIH SOBRE LOS LÍPIDOS PLASMÁTICOS.-**

En pacientes con VIH se ha encontrado valores bajos de HDL y su lipoproteína predominante, Apo A1. Esto es debido a la inhibición de la bomba de eflujo del

colesterol producido por la proteína Nef. También se ha visto, un aumento de la actividad de la proteína CETP (Proteína de Transferencia de Colesterol), que incrementa la transferencia de ésteres de colesterol, disminuyendo los valores de HDL.

La molécula de HDL circulante durante la infección, tiene características diferentes del HDL normal (menor contenido en Apo A1 y un mayor contenido en precursor sérico del amiloide), lo que hace que sea rápidamente aclarado de la circulación. Todo lo anterior nos indica que estos pacientes serán más propensos a tener episodios cardiovasculares.

Otros mecanismos que también se han puesto de manifiesto para explicar el descenso de HDL y Apo A1 son: la sobreexpresión de lipasa endotelial, que posee actividad fosfolipasaA1, y el decremento de actividades de la lipasa hepática y de la lecitina colesterol aciltransferasa, enzimas que participan en la maduración de las HDL nacientes secretadas por el hígado, y en el transporte reverso del colesterol. (1)

La hipertrigliceridemia es característica de procesos inflamatorios crónicos como el VIH, esto se explica por un aumento de la producción de VLDL y una reducción de su aclaramiento. Esta hipertrigliceridemia se hace más notoria, en los estadios más avanzados de la enfermedad.

Existe un declive de las concentraciones de Colesterol total y LDL. El descenso cuantitativo de LDL se asocia con una disminución también en el tamaño de las partículas LDL, resultando LDL pequeñas y densas (patrón subclase B). Estas partículas LDL son más proaterogénicas porque tienen una menor afinidad por su receptor, cruzan mejor la barrera endotelial y son más susceptibles de modificaciones oxidativas, lo que propicia una rápida captación y acumulación de colesterol en los macrófagos. (1)

### **Eventos cardiovasculares y TARGA:**

A pesar de que el TARMA, ha brindado mayor expectativa de vida a los pacientes con VIH, ha aumentado también otras comorbilidades, como la resistencia a la insulina, dislipidemia y lipodistrofia, lo que predispone aterosclerosis y por ende a enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares.

En el estudio D.A.D (The Data Collectionon Adverse Events of Anti-HIV Drugs), se valoró la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con infección por el VIH, encontrándose que el riesgo de desarrollar un IAM, se asocia principalmente con el tratamiento con inhibidores de la proteasa y con algunos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa. (29)

La dislipidemia asociada a la TARGA se caracteriza por el aumento en los niveles de VLDL (mayor transportador de Triglicéridos), LDL, Lipoproteína (a) y reducción del HDL.

No está claramente definido el mecanismo por el cual el TARGA induce una dislipidemia, pero una de las teorías propuestas, señala que los Inhibidores de la Proteasa (IP), inhiben las proteínas implicadas en el metabolismo lipídico como son: Proteína de unión del Ácido retinoico citoplasmático (PUARC-1) y la proteína relacionada con el receptor de Lipoproteína de Baja Densidad (PRLBD) - LRP (*LowDensityLipoprotein-Receptor RelatedProtein*), esto se debe a la homología entre el sitio catalítico de la proteasa del VIH (donde ocurre la unión de los IP) y las proteínas mencionadas.

La inhibición de la PUARC reduce la diferenciación de los adipocitos e incrementa la apoptosis de éstos, lo que se traduce en una reducción de los depósitos de Triglicéridos y un incremento compensatorio de la liberación de lípidos hacia la circulación, lo que arroja como resultado hiperlipidemia. (1)

Los IP, interrumpen la metabolización del ácido retinoico y menor actividad de la PPAR- $\gamma$  (*Peroxisome-proliferator-activated receptor type gama*).

La inhibición de la LRP implica menor captación de triglicéridos (TG) por el hígado y menor clivaje de estos a ácidos grasos y glicerol, que debería ocurrir por actividad del complejo LRP-LPL (lipasa lipoproteica). La PRLBD (LRP) es

un importante receptor que juega un papel esencial en la depuración de los quilomicrones. Al ser bloqueada, se inhibe la regulación de los quilomicrones y sus TG, por lo que se incrementan sus concentraciones sanguíneas. Esta hipertrigliceridemia sería la responsable del aumento de la resistencia a la insulina, la que puede culminar en diabetes mellitus II.

#### **CD4 Y EAP:**

En el estudio de Periard *et al.* (23), se encontró una asociación importante con un bajo conteo CD4 y EAP. El bajo conteo, refleja la duración y severidad de una Infección de VIH, mal controlada, lo que es un marcador de una potencial toxicidad endotelial. Se concluyó que el recuento bajo de linfocitos CD4 (< 200 cél./ ml) es un factor de riesgo independiente de EAP.

## **CAPÍTULO III**

### **MÉTODOS**

#### **TIPO Y UNIVERSO DE ESTUDIO:**

Estudio Mixto (transversal, descriptivo exploratorio y analítico de casos y controles) según muestreo no probabilístico realizado en la Unidad de Atención Integral De PVV del Hospital Enrique Garcés durante el período de junio a julio del 2012.

#### **OBJETIVOS**

##### **OBJETIVO GENERAL:**

Determinar la prevalencia de la enfermedad arterial periférica (EAP) mediante la medición del índice tobillo/brazo (ITB) y su asociación con variables biológicas y factores de riesgo, en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH/SIDA), que están actualmente en terapia antirretroviral, en el periodo junio a julio del 2012 en el Hospital Enrique Garcés.

##### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Identificar el grupo de edad que presenta mayor prevalencia de Enfermedad Arterial Periférica según el Índice tobillo brazo.



- Establecer el sexo más afectado por Enfermedad Arterial Periférica.
- Identificar la relación entre Nivel de CD4 y carga viral actual con EAP.
- Identificar la asociación entre tiempo de infección con VIH, desde diagnóstico inicial con Western Blott, y EAP.
- Determinar la relación entre tabaquismo y EAP en los pacientes estudiados.
- Identificar la asociación entre tiempo de tratamiento con TARGA y EAP.
- Determinar la relación entre alteración del perfil lipídico actual y EAP en los pacientes estudiados.
- Establecer la relación entre índice de masa corporal (IMC) y EAP.

## **HIPÓTESIS**

- Los pacientes VIH positivos con edades entre 35-45 años tienen mayor riesgo de padecer Enfermedad Arterial Periférica.
- El sexo masculino es más propenso de presentar Enfermedad Arterial Periférica que el sexo femenino.
- Mientras más bajo sea el conteo de CD4 actual, más riesgo tiene de presentar EAP.
- Mientras más alta se encuentre la carga viral actual, más riesgo habrá de tener EAP.

- El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección confirmados con Western Blott, tiene una relación directamente proporcional con EAP.
- Los pacientes VIH-SIDA fumadores y ex fumadores tienen mayor riesgo de padecer EAP que los no fumadores.
- Un mayor tiempo de TARGA en los pacientes VIH-SIDA, incrementa el riesgo de EAP.
- La hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, así como una disminución de HDL en pacientes VIH-SIDA causa mayor EAP.
- El sobrepeso y la obesidad predispone a padecer EAP.

#### **PACIENTES: Criterios de inclusión y exclusión.**

El tipo de muestreo que se realizó fue un muestreo no probabilístico, aleatorio simple. Para nuestro estudio mixto, se consideraron participantes aquellos pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA (confirmado por el método Western Blott), que pertenezcan a la Unidad de Atención Integral De PVV del Hospital Enrique Garcés, mayores de 20 años, que estaban en tratamiento antirretroviral y que firmaron el consentimiento informado de autorización previamente para el estudio.

Para el estudio analítico; los controles fueron pacientes VIH-SIDA positivos, que estaban en TARGA y que no presentaban EAP.

Se consideraron como criterios de exclusión aquellos pacientes que presentaban otras comorbilidades como Diabetes e HTA diagnosticados previamente por el médico del servicio de Infectología; que al momento de la medición presentaban una enfermedad aguda o estuviesen Hospitalizados y que estaban en desacuerdo de participar en el estudio.

Para realizar el siguiente estudio se contó con una población total de 500 pacientes atendidos en la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG.

Para poder obtener la prevalencia en nuestra investigación, nos basamos en dos estudios. El primero es el de *Periard* et al.(23), en donde la prevalencia encontrada fue de 20,7% en pacientes mayores de 40 años, y el estudio de *Canalejo* et al (4), donde la prevalencia encontrada fue de 6,3%. Con estos dos valores, se estimó un aproximado de 10% de prevalencia, al contar con pacientes mayores de 20 años.

De acuerdo a estos datos se obtuvo el valor de p de 0.10. Se utilizó además el nivel de confianza del 95% y precisión del 0.05. A continuación la fórmula utilizada para el cálculo de la muestra:

$$n = \frac{NZ^2 * pq}{(N-1) e^2 + Z^2 pq}$$

$$n = \frac{500 (1,96)^2 * 0.10 (1-0.10)}{499 (0.05)^2 + (1,96)^2 * 0.10 (1-0.10)}$$

$$n= 500 (3,84) * 0,09 / 499 (0,0025) + 3,84*0,09$$

$$n= 172,8 / 1,24 + 0,34$$

$$n= 172,8 / 1,58$$

$$n= 109$$

Por lo tanto la muestra fue de 109. A esta muestra se aumentó el 10% en consideración de los criterios de exclusión o de la negativa de los pacientes, quedando una muestra de 119 pacientes.

Para determinar el muestreo del estudio de casos y controles, se contó con los datos del estudio de *Canalejo et al (4)*, en donde se encontró la frecuencia de exposición de cada factor de riesgo para EAP. Cada dato se analizó en el programa Statcalc, obteniéndose el número de participantes necesarios; siendo la frecuencia de CD4 (15,4%), la que requiere un mayor número de pacientes, con un total de 46 casos y 46 controles.

## **PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN**

Los datos obtenidos fueron recolectados mediante una encuesta (ver anexos) en donde se registraron los datos principales y básicos del paciente, los mismos que fueron interrogados personalmente, y posteriormente verificados en sus respectivas HCL. Además se anotó el ITB obtenido y el IMC, previa medición por autoras de la tesis.

Los datos de laboratorio se tomaron de la historia clínica, así el perfil lipídico se consideró válidos, los reportados dentro de los últimos 3 meses; mientras que CD4 y carga viral fue la actual.

## **PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO Y DE INTERVENCIÓN.**

La medición del ITB se realizó mediante un aparato automatizado, que incorpora esfigmomanómetro y Doppler bidireccional con sonda de 5 MHz.

Se procedió a realizar la medición del índice tobillo/brazo, siguiendo el procedimiento considerado de elección en la actualidad. El paciente estuvo en posición de decúbito supino durante 5 minutos, pasado este tiempo se midió la PAS (Presión Arterial Sistólica) de ambos brazos y se seleccionó para el cálculo el valor más alto (denominador); posteriormente se midió en cada pierna la PAS de la arteria tibial posterior y de la pedia, tomando como referencia para el cálculo del ITB individual de cada pierna (numerador) el valor más alto (ya fuese la pedia o tibial posterior). Se registró el ITB tanto de la pierna izquierda como de la derecha, se consideró, con fines de valoración el riesgo de EAP global del paciente, el valor más bajo de los dos lados.

Se definió un ITB patológico los encontrados en  $\leq 0,9$  o  $> 1,4$ . Teniendo en cuenta la posible relación de un ITB elevado ( $> 1,4$ ) con una arteria de pared rígida, incompresible, afectada de arteriosclerosis, cuya presencia se ha asociado con un peor pronóstico. Por tanto, se definió las siguientes categorías de ITB: normal, 0,91-1,4; patológico:  $\leq 0,9$  o  $> 1,4$ .

## **PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS:**

Para el análisis de variables cuantitativas se utilizó medidas de tendencia central (media, mediana, moda), como también medidas de dispersión (desviación estándar) y se usó frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas.

El dato importante en el estudio fue la determinación del Índice tobillo brazo, con el cual se obtuvo la prevalencia de EAP.

Para el contraste de hipótesis del presente trabajo, se usó t de student y Chi-cuadrado, según sea el caso.

La asociación estadística entre las variables descritas anteriormente se realizó mediante tablas de contingencia de 2x2, con lo que se determinó el Odds Ratio.

Se calculó la prevalencia de acuerdo con los resultados positivos del índice de YAO con un Intervalo de Confianza del 95%.

En todos los contrastes de hipótesis se aceptó un nivel de significación del 0,05. Los datos fueron analizados en el programa SPSS.

## **ASPECTOS BIOÉTICOS**

Las Pautas Internacionales Propuestas para la Investigación Biomédica en Seres Humanos (Proposed International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects), publicadas por el Consejo de Organizaciones

Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), fueron elaborados con el fin de que los estudios epidemiológicos se apeguen a la ética. Además entre sus objetivos se encuentra el que sea un marco de referencia de pautas éticas en los diferentes países, en especial en los países en desarrollo, como también para establecer políticas nacionales relativas a la misma y medios para evaluar la diferente investigación epidemiológica, que pueden ser de dos tipos de observación y experimental. Nuestro estudio fue de tipo descriptivo transversal, donde a una muestra aleatoria de una población de pacientes infectados de VIH-Sida, se les realizó una encuesta, y se les midió el Índice de Yao, con el fin de determinar la prevalencia de EAP en dichos pacientes.

Nuestro estudio, se basó en los tres principios éticos básicos:

- Respeto por las personas, por la autonomía, pues tomaríamos como población a todos aquellos pacientes capaces de deliberar por sí mismos.
- El segundo parámetro a tomar en cuenta, la beneficencia, que es la obligación ética de maximizar el beneficio y minimizar el daño.
- También se aplicó el principio de la justicia distributiva, que establece la distribución equitativa de cargas y beneficios al participar en la investigación, no siendo así, cuando consideremos la vulnerabilidad de cada uno de los individuos, ya sea por falta de capacidad para dar consentimiento informado, falta de medios alternativos para conseguir atención médica o ser un miembro subordinado de un grupo jerárquico, hechos que no se

relacionarán con nuestro estudio, ya que nuestra muestra fue aplicable en pacientes con total capacidad de elegir su participación en el mismo, previo consentimiento, haciendo valer sus plena autonomía.

En el presente estudio, como se refirió anteriormente, se aplicó una encuesta a una determinada población (Anexo 2), previo consentimiento informado (Anexo 3), asegurando absoluta confidencialidad de los datos obtenidos, omitiendo datos personales identificables o cualquier información que pudiese traducirse en la identificación de los mismas, limitando el acceso a los datos. Adicionalmente se informó de la necesidad de revisar historias clínicas, para lo cual se solicitó su autorización, garantizando la confidencialidad de los datos obtenidos.



## CAPITULO IV

### RESULTADOS

#### ESTUDIO DE PREVALENCIA

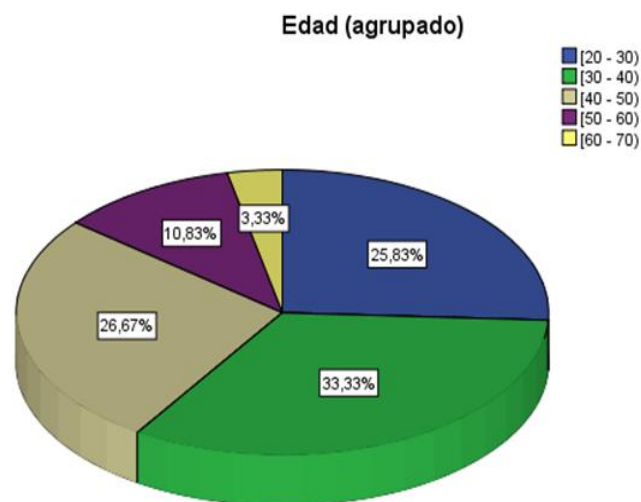
El presente estudio contó con una población de 120 pacientes, pertenecientes a la Unidad de Atención Integral De Pacientes que viven con VIH/SIDA (PVV) del Hospital Enrique Garcés.

#### VARIABLES BIOLÓGICAS

##### A. EDAD

La edad promedio de los pacientes estudiados fue de 38,68 (DE: +/- 10,72), con una mediana y moda de 37 y 30, respectivamente. La edad máxima encontrada fue 70 años y la mínima correspondió a 20 años.

**Gráfico 1: Distribución de la población estudiada por rangos de edad en Unidad de Atención Integral De PVV del Hospital Enrique Garcés, año 2012. (N= 120)**



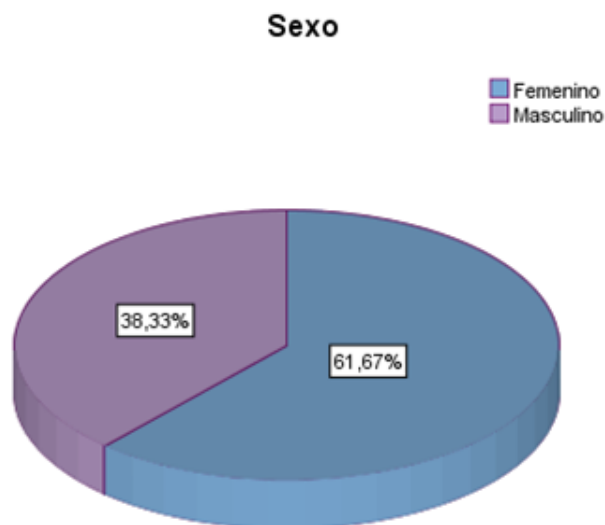
Fuente: Dávalos A; Pazmiño J. 2012

Como se observa en la figura 1, se obtuvo un mayor número de pacientes con rangos de edad comprendidos entre los 30 – 40 años. (33%.)

## SEXO

Del total de la muestra (n=120), se evidenció una mayor frecuencia de mujeres (74 pacientes), representada por un 61,7% de la población y 46 fueron hombres que conforman el restante 38,3%.

**Gráfico 2: Distribución de la población según sexo en Unidad de Atención Integral De PVV del Hospital Enrique Garcés, año 2012.**  
(N= 120)



Fuente: Dávalos A; Pazmiño J. 2012

## TIEMPO DE DIAGNÓSTICO Y AÑOS DE TRATAMIENTO

Se observó que la media de años de Diagnóstico fue de 4,39 (DE: +/- 2,8), con un mínimo de 2 meses y un máximo de 12 años. Con respecto a los años de tratamiento se obtuvo una media de 3 años (DE: +/- 2,38) con un mínimo de 1 mes y un máximo de 8 años.

**Tabla 1: Medidas de tendencia central y dispersión con respecto a los años de diagnóstico y de tratamiento de la población estudiada Unidad de Atención Integral De PVV del Hospital Enrique Garcés, año 2012. (N=120)**

|            | Años de Diagnóstico | Años de Tratamiento |
|------------|---------------------|---------------------|
| Media      | 4,3949              | 3,0488              |
| Mediana    | 4,0000              | 2,3300              |
| Moda       | 1,00 <sup>a</sup>   | 1,00                |
| Desv. típ. | 2,80878             | 2,38711             |
| Mínimo     | ,16                 | ,08                 |
| Máximo     | 12,00               | 8,00                |

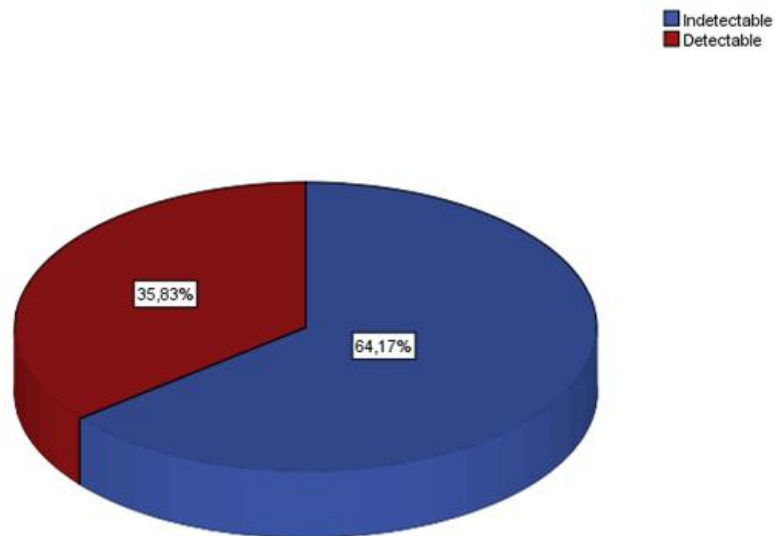
Fuente: Dávalos A; Pazmiño J. 2012

## CARGA VIRAL Y CD4

Con relación al conteo de CD4, se evidenció una media de 332,17 céls/ul. Con un máximo de 1055 céls/ul y un mínimo de 23 céls/ul.

Con respecto a la Carga Viral obtuvimos 77 pacientes con carga viral indetectable, lo que corresponde a un 64,2%, y un 43 con carga detectable (media:  $\log_{10}$  2,96364), lo que corresponde a un 35,8%. De estos pacientes, 2 años fue su promedio de TARGA.

**Gráfico 3: Porcentaje de carga viral en los pacientes de la Unidad de Atención Integral De PVV del Hospital Enrique Garcés, año 2012. (N= 120)**



Fuente: Dávalos A; Pazmiño J. 2012

**Tabla 2: Medidas de tendencia central y dispersión con respecto a los pacientes con carga viral detectable atendidos en la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012. (N=43/120)**

| Carga viral detectable  | Media | Mediana | Moda | D.E.  |
|-------------------------|-------|---------|------|-------|
| (log)                   | 2,963 | 2,652   | 1,44 | 1,517 |
| Años TARGA ( 43 pctes ) | 1,833 | 1       | 1    | 1,842 |

Fuente: Dávalos A; Pazmiño J. 2012

## PERFIL LIPÍDICO

En la población estudiada, la media de Colesterol total correspondió a 199mg/dl (DE: +/- 51,48). Además el promedio de HDL fue de 44,58mg/dl y 174 mg/dl de Triglicéridos. En relación al LDL la media correspondió a 120,69.

**Tabla 3: Medidas de tendencia central y dispersión con respecto al perfil lipídico de la muestra de la Unidad de Atención Integral De PVV de HEG, año 2012. (N=120)**

|            | COLESTEROL TOTAL | HDL   | TRIGLICÉRIDOS | LDL    |
|------------|------------------|-------|---------------|--------|
| Media      | 199,05           | 44,58 | 174,01        | 120,69 |
| Mediana    | 198,00           | 42    | 155,00        | 113,00 |
| Moda       | 175              | 39    | 99            | 69     |
| Desv. típ. | 51,48            | 14,21 | 106,75        | 44,195 |
| Mínimo     | 101              | 13    | 42            | 45     |
| Máximo     | 370              | 98,00 | 803           | 300    |

Fuente: Dávalos A; Pazmiño J. 2012

## TABAQUISMO

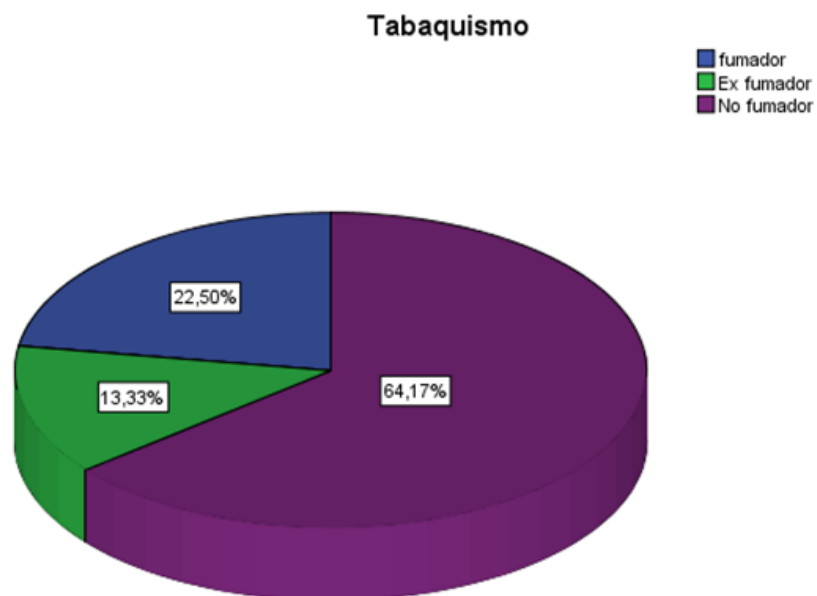
El grupo más prevalente fue pacientes no fumadores, encontrándose un total de 77, que correspondía a más de la mitad de la población. (64,2%).

**Tabla 4: Porcentajes y Frecuencias de pacientes en relación a la variable tabaquismo de la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012.**  
(N=120)

| Tabaco     | Frecuencia Absoluta | Frecuencia Relativa |
|------------|---------------------|---------------------|
| fumador    | 27                  | 22,5                |
| Ex fumador | 16                  | 13,3                |
| No fumador | 77                  | 64,2                |
| Total      | 120                 | 100,0               |

Fuente: Dávalos A; Pazmiño J. 2012

**Gráfico 4: Distribución de la población de la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012, según tabaquismo.**  
(N= 120)



Fuente: Dávalos A; Pazmiño J. 2012

## ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

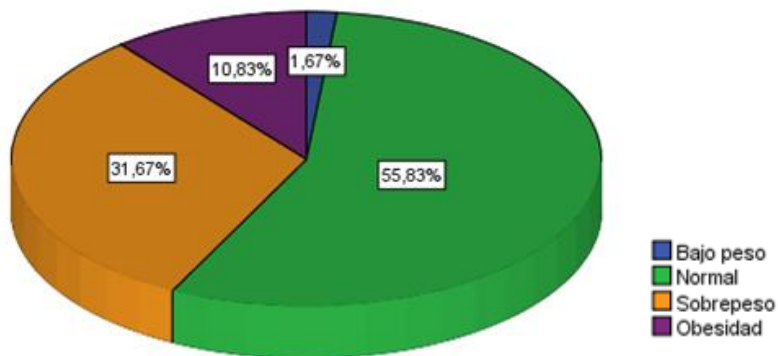
Los datos obtenidos revelan que existen un mayor porcentaje de pacientes con IMC normal (55,8%); mientras que el sobrepeso fue de 31,7% seguido por obesidad correspondiente a un 10,8%.

**Tabla 5: Frecuencia Y Porcentaje de población estudiada según el Índice De Masa Corporal (IMC), atendidos en la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012.**  
(N=120)

| IMC       | Frecuencia absoluta | Frecuencia Relativa |
|-----------|---------------------|---------------------|
| Bajo peso | 2                   | 1,7                 |
| Normal    | 67                  | 55,8                |
| Sobrepeso | 38                  | 31,7                |
| Obesidad  | 13                  | 10,8                |
| Total     | 120                 | 100,0               |

Fuente: Dávalos A; Pazmiño J. 2012

**Gráfico 5: Distribución de la población según el IMC en la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012.**  
(N= 120)



Fuente: Dávalos A; Pazmiño J. 2012

### ÍNDICE TOBILLO BRAZO (ITB)

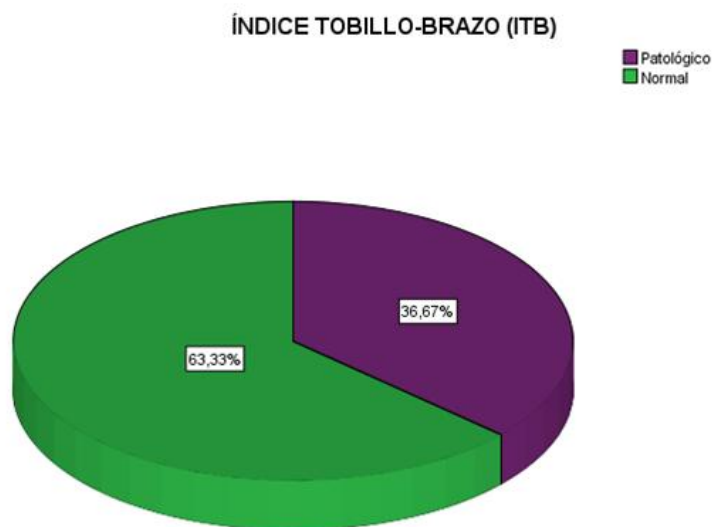
De los 120 pacientes estudiados, se obtuvo que el 36,7% tenían un ITB patológico ( $\leq 0,90$  ó  $>1,40$ ), es decir padecían de EAP, como se observa en la siguiente tabla y gráfico:

**Tabla 6: Frecuencia y Porcentaje del Índice Tobillo Brazo (ITB), de la muestra atendidos la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012. (N=120)**

| ITB        | Frecuencia | Porcentaje |
|------------|------------|------------|
| Patológico | 44         | 36,7       |
| Normal     | 76         | 63,3       |
| Total      | 120        | 100,0      |

Fuente: Dávalos A; Pazmiño J. 2012

**Gráfico 6: Porcentaje de ITB patológico y normal de los pacientes de la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012. (N= 120)**



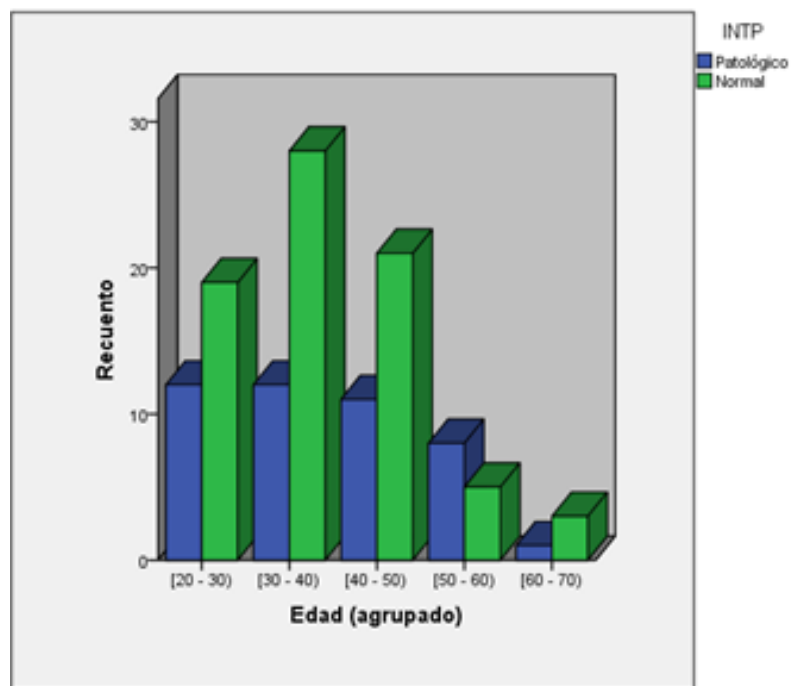
Fuente: Dávalos A; Pazmiño J. 2012



### SEXO y EDAD:

La población masculina presentó una mayor prevalencia de ITB patológico (40,5%) en relación a la femenina (30,4%). En relación a la edad, entre los 20 a 50 años, se observa una mayor prevalencia de EAP. (25-27%)

**Gráfico 7: ITB según edad de los pacientes de la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012.  
(N= 120)**



Fuente: Dávalos A; Pazmiño J. 2012

## ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

De la población total estudiada (120 pacientes), se seleccionó aleatoriamente 46 pacientes que tenían Enfermedad Arterial Periférica (casos), es decir un Índice tobillo brazo (ITB) alterado, como también 46 pacientes con un ITB normal (controles).

**Tabla 7: Estadísticos descriptivos de pacientes atendidos en la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012.  
(N=92)**

| VARIABLES                |                 | N  | Media  | Desviación típ. | Error típ. de la media |
|--------------------------|-----------------|----|--------|-----------------|------------------------|
| Edad                     | Patológico      | 46 | 39,63  | 10,827          | 1,596                  |
|                          | Normal          | 46 | 38,43  | 11,236          | 1,657                  |
| DG AÑOS                  | Patológico      | 46 | 5,1737 | 2,86844         | ,42293                 |
|                          | Normal          | 46 | 4,2409 | 2,91081         | ,42918                 |
| CD4                      | Patológico      | 46 | 322,24 | 149,106         | 21,984                 |
|                          | Normal          | 46 | 350,67 | 153,322         | 22,606                 |
| IMC                      | Patológico      | 46 | 25,20  | 3,263           | ,481                   |
|                          | Normal          | 46 | 24,17  | 3,696           | ,545                   |
| TARGA<br>( AÑOS)         | Patológico      | 46 | 3,6593 | 2,55480         | ,37669                 |
|                          | Normal          | 46 | 2,6570 | 2,27698         | ,33572                 |
| <u>PERFIL</u>            | <u>LIPÍDICO</u> |    |        |                 |                        |
| Colesterol<br>Total (CT) | Patológico      | 46 | 199,76 | 45,892          | 6,766                  |
|                          | Normal          | 46 | 197,07 | 54,810          | 8,081                  |
|                          | Patológico      | 46 | 45,04  | 15,166          | 2,236                  |

|                       |            |    |        |         |        |
|-----------------------|------------|----|--------|---------|--------|
| HDL                   | Normal     | 46 | 43,78  | 13,276  | 1,957  |
| Triglicéridos<br>(TG) | Patológico | 46 | 195,46 | 141,725 | 20,896 |
|                       | Normal     | 46 | 157,98 | 81,058  | 11,951 |
| LDL                   | Patológico | 46 | 118,50 | 36,674  | 5,407  |
|                       | Normal     | 46 | 123,83 | 49,840  | 7,348  |

Fuente: Dávalos A; Pazmiño J. 2012

**Tabla8: Relación entre Enfermedad Arterial Periférica y variables cuantitativas, de la muestra de la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012.  
(N=92)**

| VARIABLES<br>CUANTITATIVAS     | Intervalo de<br>Confianza 95% |          | p (<0,05) | Prueba t<br>(Contraste de<br>Hipótesis) |
|--------------------------------|-------------------------------|----------|-----------|---|
|                                | Inferior                      | Superior |           |   |
| Edad                           | -3,375                        | 5,766    | 0,302     | ,520                                    |
| Diagnóstico VIH-Sida<br>(Años) | -,26423                       | 2,12989  | 0,062     | 1,548                                   |
| CD4                            | -91,081                       | 34,212   | 0,185     | -,902                                   |
| Carga Viral<br>Detectable      | -1,78                         | 0,23     | 0,063     | -,569                                   |
| IMC                            | -,422                         | 2,466    | 0,081     | 1,406                                   |
| TARGA (Años)                   | -,00004                       | 2,00483  | 0,025     | 1,987                                   |
| Colesterol Total               | -18,244                       | 23,635   | 0,399     | ,256                                    |
| HDL                            | -4,643                        | 7,165    | 0,336     | ,424                                    |
| Triglicéridos                  | -10,346                       | 85,302   | 0,061     | 1,557                                   |
| LDL                            | -23,452                       | 12,799   | 0,280     | -0,584                                  |

Fuente: Dávalos A; Pazmiño J. 2012

Considerando el p-valor ( $< 0,05$ ) de cada una de las variables analizadas a una sola cola, se obtiene que los años de tratamiento (TARGA) presenta una relevancia mayor en el caso de ITB Patológico que el resto de las variables, lo que nos permite aceptar nuestra hipótesis alterna, es decir que los años que el paciente se encuentre con TARGA está relacionado con presentar EAP. Por otro lado, aunque no están dentro del rango aceptable, las variables de IMC, años de diagnóstico, CV detectable y niveles de triglicéridos muestran valores cercanos para la aceptación de la hipótesis alterna.

**Tabla 9: Relación entre ITB patológico y variables cualitativas, de la muestra de la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012.**

**(N=92)**

| VARIABLES<br>CUALITATIVAS                                  | OR    | IC 95%   |          | p<br>( $<0,05$ ) | Chi- Cuadrado<br>(Contraste de<br>Hipótesis) |
|--|-------|----------|----------|------------------|--|
|  |       | Inferior | Superior |                  |  |
| <b>Sexo</b>  | 0,825 | ,350     | 1,949    | 0,331            | 0,192  |
| <b>Edad (Agrupada)</b><br>35-45 años<br>Resto de<br>edades | 1,205 | 0,516    | 2,812    | 0,333            | 0,187  |
| <b>Tabaquismo</b><br>Fumador/ex<br>fumador<br>No fumador   | 1,14  | 0,416    | 3,138    | 0,398            | 0,066  |
| <b>Colesterol total</b>                                    | ,770  | ,339     | 1,747    | 0,266            | 0,391  |
| <b>Triglicéridos</b>                                       | 1,092 | ,480     | 2,485    | 0,417            | 0,044  |

|             |         |       |      |       |       |       |
|-------------|---------|-------|------|-------|-------|-------|
|             |         |       |      |       |       |       |
| LDL         |         | 1,355 | ,458 | 4,012 | 0,291 | 0,303 |
| HDL         | Hombres | ,857  | ,308 | 2,384 | 0,384 | 0,087 |
|             | Mujeres | ,818  | ,195 | 3,433 | 0,392 | 0,075 |
| Carga viral |         | 1,632 | ,681 | 3,908 | 0,135 | 1,216 |

Fuente: Dávalos A; Pazmiño J. 2012

Como podemos observar en la tabla 12, no se establece una relación estadísticamente significativa, entre las variables descritas con EAP. ( p-valor> 0,05)

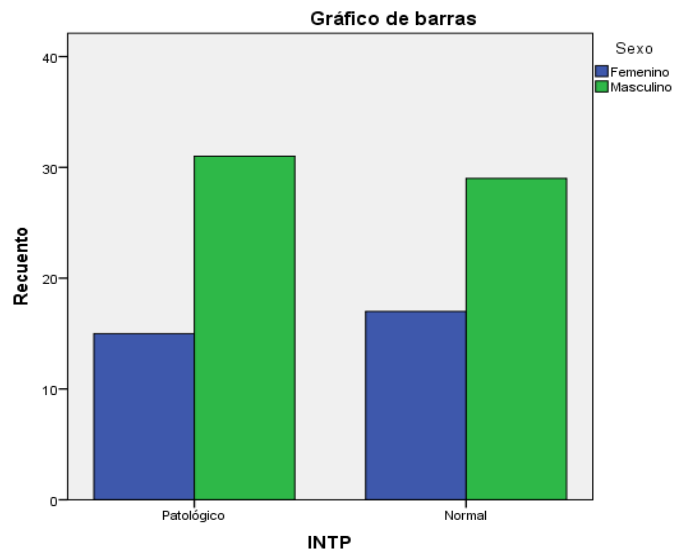
### **ÍNDICE DE TOBILLO-BRAZO (ITB) CON:**

#### **SEXO**

Debido a que al analizar esta variable encontramos un p-valor mayor a 0,05, por tanto no se encuentra una relación estadísticamente significativa entre el sexo y EAP.

**Gráfico 8: Recuento de pacientes de la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012, según sexo, dependiendo del resultado de ITB.**

**(N= 92)**



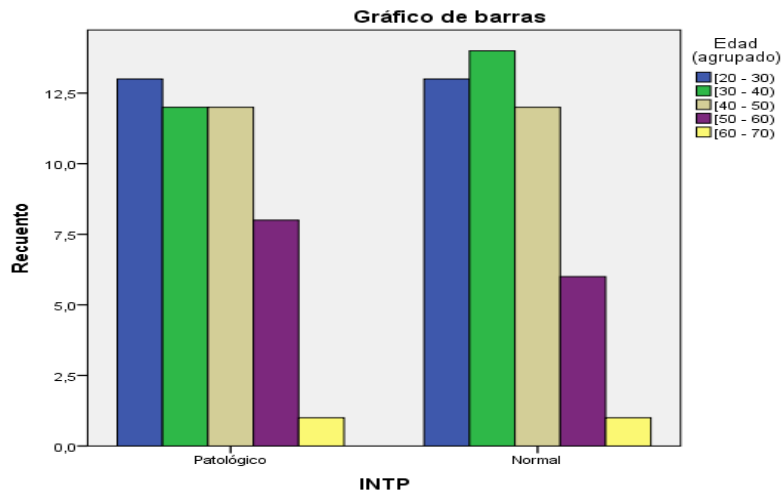
Fuente: Dávalos A; Pazmiño J. 2012

Se calculó el OR = 0,825, los Intervalos de Confianza 95% (IC<sub>95%</sub>) contienen valores <1 y >1 por lo que no se puede establecer relación entre estas dos variables.

### **EDAD**

Las edades de los pacientes con un ITB patológico comprenden en su mayoría entre 20-30 años.

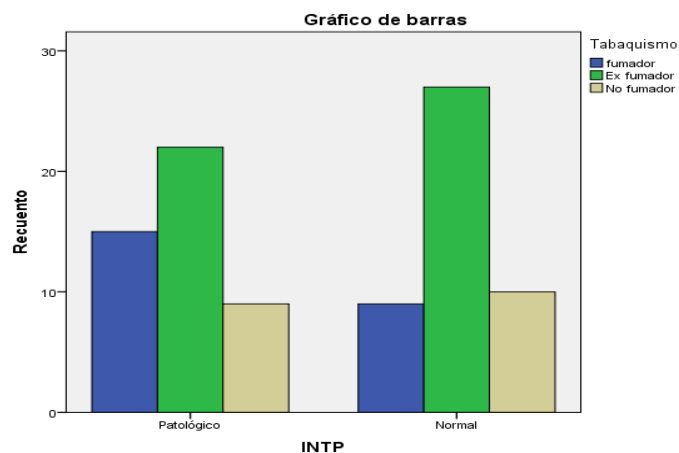
**Gráfico 9: Distribución de la población por rangos de edad en la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012, según el resultado de ITB.  
(N= 92)**



Fuente: Dávalos A; Pazmiño J. 2012

## **TABAQUISMO**

**Gráfico 10: Recuento de pacientes de la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012, según Tabaquismo, según el ITB.  
(N= 92)**

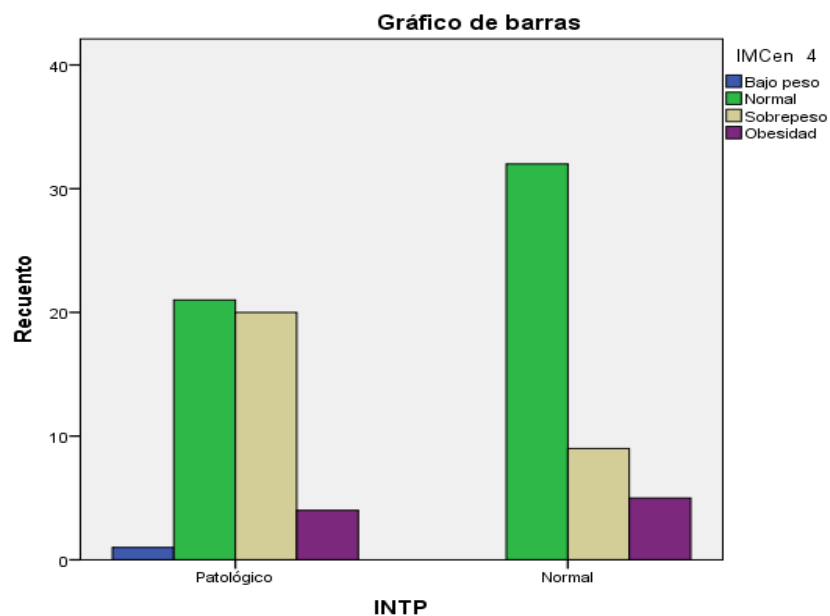


Fuente: Dávalos A; Pazmiño J. 2012

La variable tabaquismo cuenta con un p-valor mayor a 0,05 ( $p=0,17$ ) y un valor de Chi-cuadrado menor a 3,84, por tanto no se rechaza la  $H_0$ . Es decir, que el tabaquismo no está relacionado con EAP, sin embargo según las cifras de la gráfica, el ser fumador es un factor que se debe tener a consideración.

### IMC:

**Gráfico 11: Recuento de pacientes de la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012, según IMC, dependiendo del resultado de ITB.  
(N= 92)**



Fuente: Dávalos A; Pazmiño J. 2012

Como la significancia es menor de 0,05 ( $p= 0,007$ ) se rechaza la hipótesis nula y se acepta que las variables IMC y EAP están relacionadas, como se indicó anteriormente.



**Tabla 10. Relación entre ITB e IMC en los participantes del estudio, en la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012.  
(N=92)**

| VARIABLE<br>CUALITATIVA |           | ITB        |        | Total | OR    | IC <sub>95%</sub> |          | p     | X <sup>2</sup> |
|-------------------------|-----------|------------|--------|-------|-------|-------------------|----------|-------|----------------|
|                         |           | Patológico | Normal |       |       | Inferior          | Superior |       |                |
| I                       | Sobrepeso | 20         | 9      | 29    | 3,162 | 1,244             | 8,039    | 0,007 | 6,093          |
| M                       |           |            |        |       |       |                   |          |       |                |
| C                       | Otros (¥) | 26         | 37     | 63    |       |                   |          |       |                |
| Total                   |           | 41         | 41     | 92    |       |                   |          |       |                |

(¥) Otros: Bajo peso, Normal. Obesidad.

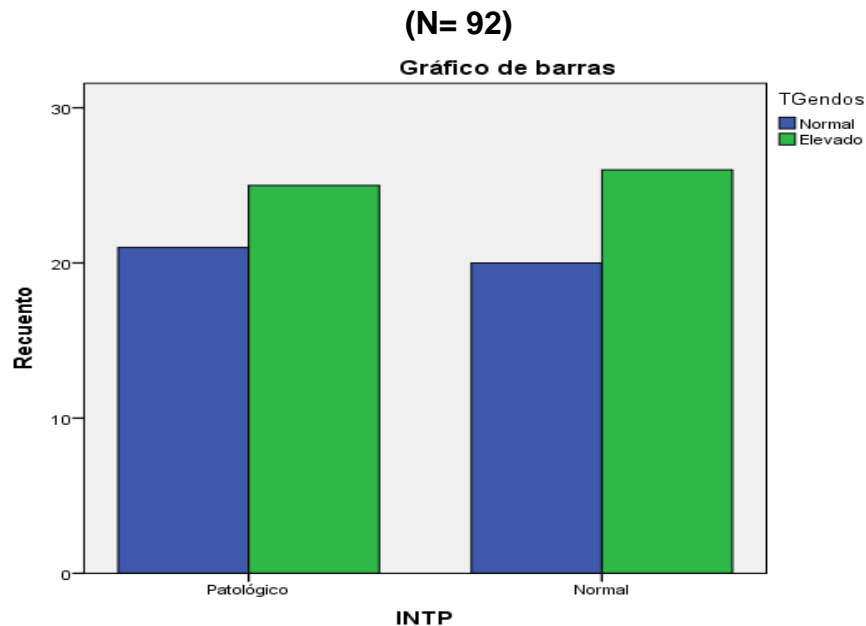
Fuente: Dávalos A; Pazmiño J. 2012

El riesgo de padecer EAP es 3 veces más entre individuos con sobrepeso que en pacientes con IMC distinto. El riesgo de EAP en individuos con IMC  $\geq 25$ , es decir sobrepeso, es entre 1 a 8 veces mayor que en sujetos con IMC diferente.

## TRIGLICÉRIDOS

En cuanto a la relación entre Enfermedad Arterial Periférica y Niveles Sanguíneos de Triglicéridos, al aplicar el test de Chi-cuadrado se obtuvo una  $p = 0,42$ , por lo que no se pudo comprobar que exista una asociación estadísticamente significativa.

**Gráfico 12: Recuento de Triglicéridos de los pacientes de la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012, según el resultado de ITB.**



Fuente: Dávalos A; Pazmiño J. 2012

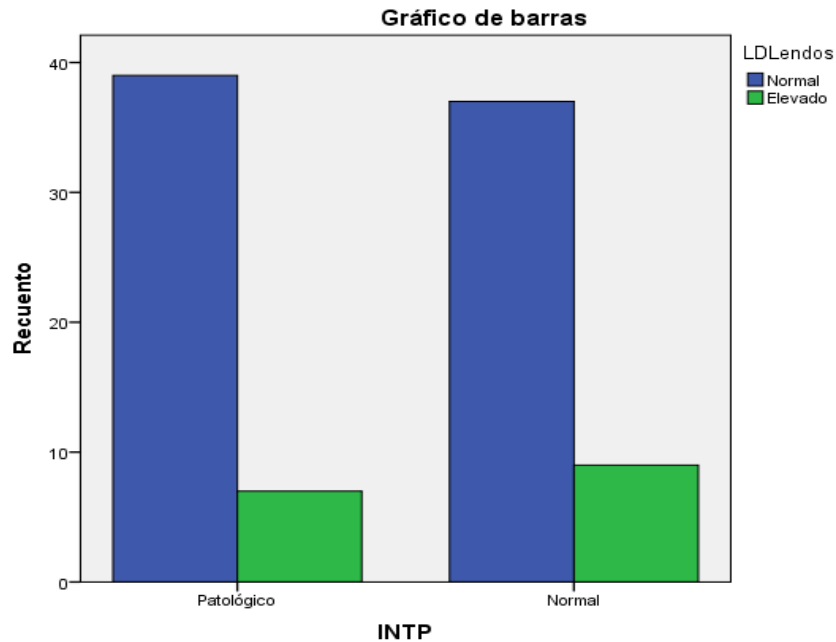
De igual forma sucedió con el OR calculado (1,092) cuyos IC <sub>95%</sub> contienen valores <1 y >1 por lo que no se puede concluir que sean un factor de riesgo o de protección.

## LDL

Al realizar el cruce ente ITB y Niveles de LDL, se observó que no existe una significancia estadística ( $p= 0,29$ ). El OR = 1,355, cuyos IC <sub>95%</sub> contienen valores <1 y >1 por lo que no se puede concluir que los niveles de LDL sean un factor de riesgo o de protección.

**Gráfico 13: Recuento de LDL de los pacientes de la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012, según el resultado de ITB.**

**(N= 92)**

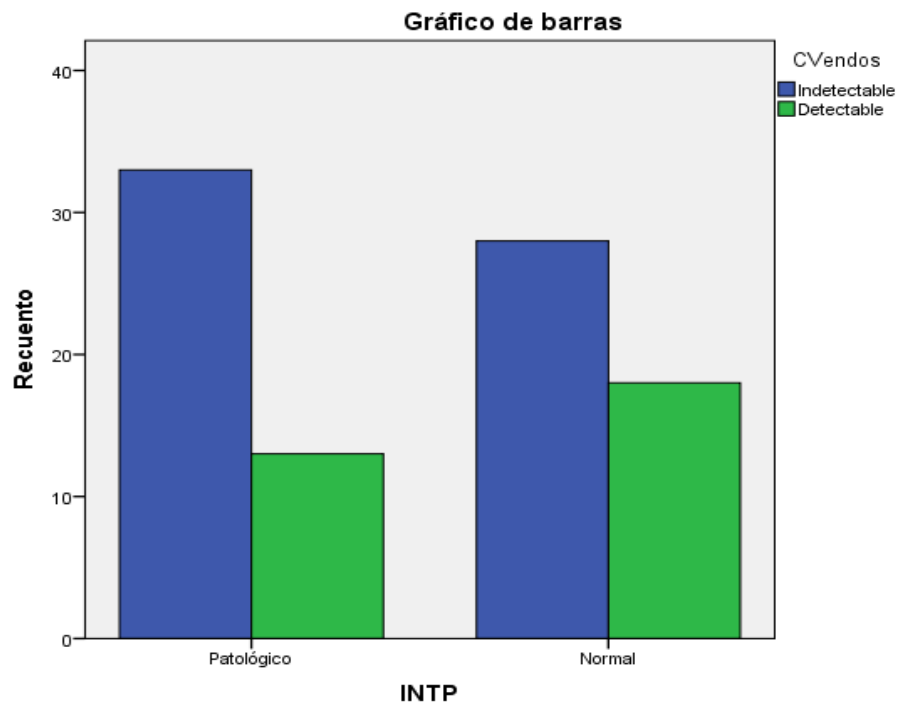


Fuente: Dávalos A; Pazmiño J. 2012

En relación al HDL el p valor obtenido fue de 0,384 en el caso del género masculino y de 0,392 en la población femenina, por lo que no se estableció una asociación estadísticamente significativa. El OR calculado, según el género y niveles de HDL fue en la población masculina de ,857 (IC<sub>95%</sub> ,308- 2,384) que no permite determinar si el HDL es un factor de riesgo para EAP. Lo mismo se pudo evidenciar en la población femenina.

## CARGA VIRAL

**Gráfico 14: Recuento de la Carga viral de los pacientes de la Unidad de Atención Integral De PVV del HEG, año 2012, según el resultado de ITB.  
(N= 92)**



Fuente: Dávalos A; Pazmiño J. 2012

Al relacionar estas dos variables (ITB y Carga Viral) se obtuvo una p de 0,135, que nos indica que no existe una asociación estadísticamente significativa y por tanto concluir que entre carga viral y EAP no existe relación. El OR calculado fue de 1,632 con sus respectivos IC<sub>95</sub> 0,681-3,908 no nos permite establecer asociación significativa.

## **CAPÍTULO V**

### **DISCUSIÓN**

Los pacientes infectados con VIH y en TARGA tienen un riesgo mayor de desarrollar complicaciones ateroscleróticas prematuras, por lo que se considera que presentan un mayor riesgo cardiovascular y una mayor incidencia de eventos coronarios (OR 1,5 - 2) que la población general (11) a causa de una mayor supervivencia y el progresivo envejecimiento de dicha población. De ahí que las últimas guías de la Sociedad Europea de Sida, en el tratamiento de comorbilidad no infecciosa en pacientes con infección por el VIH, promueven la evaluación anual del riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años, a través de la ecuación de Framingham modificada y cuando el riesgo es  $\geq 20\%$ , recomiendan una actitud proactiva en el cambio de TARGA. Sin embargo las ecuaciones actuales no predicen de forma adecuada los eventos cardiovasculares, subestiman este riesgo en pacientes con infección VIH (8) y (18), por lo que es necesario explorar nuevas fórmulas o marcadores de enfermedad vascular con vistas a tomar medidas de prevención específicas, prácticas y aplicables. Es ahí que el ITB toma importancia, ya que según estudios actuales y metaanálisis (8) y (18) se ha demostrado que en la población general, valores  $<1,1$  y  $>1,4$ , incrementan la incidencia de eventos coronarios y un ITB  $>1,4$  se relaciona con una mortalidad global aumentada, tanto para hombres como para mujeres.

La relación del VIH con la enfermedad aterosclerótica, se podría explicar, por diversos mecanismos fisiopatológicos como son; las alteraciones del metabolismo lipídico, el TARGA, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) per se y el estado pro inflamatorio sobre la célula endotelial y un efecto aterogénico primario (14).

El presente trabajo reveló una prevalencia de Enfermedad Arterial Periférica de 36,7%, en una población de pacientes VIH positivos mayores de 20 años, que están actualmente en TARGA. Dicho resultado es alto comparado con lo esperado en la población general, pero concuerda con otros estudios realizados en poblaciones VIH-SIDA de varios países. Ejemplo de lo mencionado, es *Periard et al.*(23) donde se obtuvo una prevalencia del 20,7%, en el que se realizó el ITB en reposo y post ejercicio, lo que explicaría la mayor sensibilidad de la prueba y el alto número de patológicos obtenidos. El segundo corresponde al estudio de *Salas et al* (26), con una prevalencia de 25%.

Con respecto a la edad, llama la atención la presencia de EAP en edades tempranas en nuestra población de estudio, pues obtuvimos un ITB patológico en pacientes con edades que van desde los 21. La mayoría de publicaciones no han arrojado estos resultados, ya que su muestra tenía como criterio de inclusión edades  $\geq 40$  años en adelante, no así en el estudio de *Canalejo et al.* (4), donde obtuvieron ITB patológico en pacientes mayores de 22 años. Lo que

nos indica que en la población VIH positiva se espera una aparición 20 años más temprana de EAP que para la población general.

Pudimos encontrar que el sobrepeso se asocia de forma independiente con EAP. Por tanto representa un factor de riesgo para dicha enfermedad, resultados similares observamos en los artículos de *Canalejo et al. (4)* y *Sharma et al (28)*.

Destaca la importancia de los factores de riesgo clásico, que aparecen en la gran mayoría de la bibliografía consultada, como el tabaquismo. Nosotros obtuvimos un alto porcentaje de pacientes fumadores y ex fumadores en la muestra general. En el estudio de *Sharma et al (28)* se encontró que el tabaquismo guarda relación con un ITB patológico y es un factor de riesgo para esta enfermedad. Sin embargo, en el presente trabajo, no se pudo encontrar una relación significativa entre esta variable y EAP, ya que tanto en los casos como en los controles se encontró un similar número de pacientes expuestos al tabaquismo. A pesar de lo mencionado, se debería considerar a este factor de riesgo, ya que se encuentra presente de manera importante en esta población, y realizar más estudios para determinar las implicaciones directas sobre alteraciones cardiovasculares.

En nuestro estudio se utilizó el CD4 y Carga Viral actual, ya que estas nos permiten valorar la severidad de una infección de VIH no controlada, con TARGA. Por tanto son un marcador de toxicidad del endotelio vascular por VIH.

Sin embargo, no se encontró una asociación entre el ITB y niveles bajos de CD4 en nuestra población, a diferencia del estudio *Periard et al* (23), en el que se obtuvo una asociación estadísticamente significativa entre el bajo nivel de CD4 actual, y EAP.

Como otro resultado importante, se estableció una relación entre los años de tratamiento y EAP, esto se justifica por los efectos directos sobre el perfil lipídico de la TARGA y principalmente de los IP. En nuestro estudio no describimos el tipo de tratamiento, lo que es una limitación para esclarecer la relación encontrada. Al comparar otros resultados vemos que, por ejemplo *Periard et al* (23), relacionan los IP con dislipidemia, lo que es ampliamente descrito en la literatura; más no encuentran asociación significativa entre años de tratamiento con EAP.

La lesión directa del VIH sobre la pared arterial se da por reacciones inflamatorias mantenidas (14), por tal motivo en nuestro estudio se valoró los años de diagnóstico, para tener una aproximación de cuánto tiempo el paciente presenta la infección. No obtuvimos un resultado que sugiera relación alguna, quizá debida al sesgo de años para medir con exactitud la viremia, ya que después del diagnóstico, en la mayoría de pacientes ha habido un inicio inmediato de TARGA al encontrarse en Fase SIDA. Por tal motivo también decidimos evaluar la carga viral, pero se encontró que gracias al tratamiento, en la mayoría de pacientes, ésta se encontraba indetectable. Por lo que tampoco



se pudo obtener relación estadísticamente significativa, al contrario de lo que se obtuvo en el estudio de *Salas et al* (26), en el que la carga viral tuvo una p de 0,006 y los años de diagnóstico una p de 0,038.

Las alteraciones en el perfil lipídico no tuvieron una asociación estadísticamente significativa con EAP, tal vez por el tratamiento con hipolipemiantes que reciben estos pacientes y que no fue valorado en este estudio, lo que al momento de tomar la muestra, nos indica valores sesgados y no útiles para el fin de nuestra investigación. Sin embargo al revisar otros estudio como el de *Periard et al* (23), se ha encontrado una relación entre hiperlipidemia y EAP.

Debemos considerar que en Ecuador, no contamos con datos similares al de nuestro estudio, por lo que el presente, representa un aporte para futuras investigaciones.

## CONCLUSIONES

- La prevalencia de EAP en pacientes VIH positivos con TARGA, atendidos en la Unidad de Atención Integral De PVV, del Hospital Enrique Garcés es elevada (36,7%).
- El sexo masculino presentó mayor prevalencia de ITB patológico, pero no se encontró una relación estadísticamente significativa con EAP.
- El tabaquismo no presentó relación con el riesgo de presentar EAP, sin embargo se evidenció un alto porcentaje de fumadores y ex fumadores en el grupo con ITB patológico.
- Los años de tratamiento se asocian a un mayor riesgo de presentar EAP.
- Los pacientes que tienen un IMC  $\geq 25$  tienen un riesgo de 3 veces más que los pacientes con IMC diferente para padecer de EAP.
- Las alteraciones en el perfil lipídico, no presentaron una asociación estadísticamente significativa con EAP. Así como las variables CD4, Carga Viral, y años de Diagnóstico.
- El ITB es un examen que requiere un entrenamiento mínimo para ser realizado, por lo que puede ser realizado por personal de primer nivel de atención.

## RECOMENDACIONES

- Es esencial insistir en medidas no farmacológicas como ejercicio físico o hábitos dietéticos y reducir factores añadidos como el tabaquismo en estos pacientes.
- Recomendamos el uso del ITB en pacientes VIH- SIDA para diagnóstico de EAP y como predictor de Riesgo Cardiovascular y por tanto ser considerado en una nueva ecuación de riesgo, junto a las variables más relevantes del estudio de Framingham.
- Se recomienda que la Unidad de Atención Integral De PVV, trabaje en cooperación con el servicio de cardiología y cardiovascular para pacientes diagnosticados de EAP.
- Recomendamos que a los pacientes que obtuvieron un ITB patológico, se les realice estudios complementarios que evalúen alteraciones cardiovasculares como ECO carotídeo y prueba de esfuerzo.

## ANEXO 1

### Operacionalización de variables del estudio

| Variable Específica   | Tipo         | Categoría/Escala  | Indicador                                      | Estudio                       |
|---|--------------|---|--|-------------------------------|
| Índice Tobillo/<br>brazo  | Categórica   | Patológico ( $\leq 0.90$ ó $> 1.40$ )<br>Normal (0.91 a 1.40)   | Frecuencia Absoluta y<br>relativa (Porcentaje) | Casos y controles/Prevalencia |
| Sexo al nacer   | Cualitativa  | Hombre<br>Mujer   | Frecuencia Absoluta y<br>relativa (Porcentaje) | Casos y controles/Prevalencia |
| Edad  | Cuantitativa | Años  | Media, Mediana<br>Moda<br>Desviación estándar  | Prevalencia                   |
| Tiempo de<br>diagnóstico de un<br>paciente con<br>VIH(indicado por la<br>primera prueba<br>positiva - Western<br>Blott) | Cuantitativa | Años  | Media, Mediana<br>Moda<br>Desviación estándar  | Casos y controles/Prevalencia |
| CD4 actual  | Cuantitativa | Céls/ul   | Media, mediana,<br>moda, mínimo y<br>máximo    | Casos y controles/Prevalencia |
| Carga viral actual  | Cualitativa  | Detectable:<br>< 20 Copias/ml<br>Indetectable:<br>>20 copias/ml | Frecuencia Absoluta y<br>relativa (Porcentaje) | Casos y controles/Prevalencia |
| Tiempo de   | Cuantitativa | Años  | Media, Mediana,                                | Casos y controles/Prevalencia |

| tratamiento   |              |  | Desviación estándar<br>Moda                  |                               |
|---------------|--------------|--|--|-------------------------------|
| Tabaquismo    | Categórica   | Fumador: haber fumado $\geq$ a 100 cigarrillos en toda su vida, y en la actualidad fuma algunos días o todos los días<br>Ex fumador: $\geq$ a 100 cigarrillos en toda su vida, pero ha dejado en los últimos 3 meses.<br>No fumador: $\leq$ a 100 cigarrillos en toda su vida o nunca. | Frecuencia absoluta y relativa               | Casos y controles/Prevalencia |
| LDL           | Cuantitativa | mg/dl  | Media, Mediana, Desviación estándar<br>Moda  | Prevalencia                   |
|               | Cualitativa  | Elevado: $\geq$ 160 mg/dl<br>Normal: <160 mg/dl  | Frecuencia Absoluta y relativa (Porcentaje). | Casos y controles             |
| Triglicéridos | Cuantitativa | mg/dl  | Media, Mediana, Desviación estándar<br>Moda  | Prevalencia                   |
|               | Cualitativa  | Normal: <150 mg/dl<br>Elevado: $\geq$ 150 mg/dl  | Frecuencia Absoluta y relativa (Porcentaje). | Casos y controles             |

|                  |              |  |  |                               |
|------------------|--------------|--|--|-------------------------------|
| HDL              | Cuantitativa | mg/dl  | Media, Mediana,<br>Desviación estándar<br>Moda                     | Prevalencia                   |
|                  | Cualitativa  | Bajo o normal:<br>< 40mg/dl ♂<br>< 50mg/dl ♀                                 | Frecuencia Absoluta y<br>relativa (Porcentaje).                    | Casos y controles             |
| Colesterol total | Cuantitativa | mg/dl  | Media, Mediana,<br>Desviación estándar<br>Moda<br>Mínimo<br>Máximo | Prevalencia                   |
|                  | Cualitativa  | <200mg/dl: Normal<br>>200mg/dl: Elevado                                      | Frecuencia Absoluta y<br>relativa (Porcentaje).                    | Casos y controles             |
| IMC              | Cualitativa  | Bajo: <18,50<br>Normal: 18,5 – 24,99<br>Sobre peso: ≥25,00<br>Obesidad: ≥ 30 | Frecuencia absoluta y<br>relativa                                  | Casos y controles/Prevalencia |

## ANEXO 2

HCL:

Sexo:

Edad: \_\_\_\_\_

Tiempo transcurrido desde diagnóstico: \_\_\_\_\_

Carga Viral actual: \_\_\_\_\_

CD4 actual: \_\_\_\_\_

|                   | Derecho     | Izquierdo   |
|-------------------|-------------|-------------|
| Brazo:            | <div></div> | <div></div> |
| Miembro inferior: | <div></div> | <div></div> |
|                   | <div></div> | <div></div> |
| Índice:           | <div></div> | <div></div> |

Índice de YAO: \_\_\_\_\_

Perfil lipídico: CT \_\_\_\_\_ TG \_\_\_\_\_ HDL \_\_\_\_\_ LDL \_\_\_\_\_

Tabaquismo:

IMC:

## ANEXO 3

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Sr./Sra/Srta.....  
..... de ..... años de edad y con N° de CI:  
....., manifiesta que ha sido informado/a verbalmente sobre el propósito, procedimiento, beneficio y riesgo que podría suponer mi inclusión en un estudio sobre Prevalencia de la Enfermedad Arterial Periférica. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas acerca de esta investigación y las mismas me han sido contestadas a mi satisfacción.

He sido también informado/a verbalmente sobre el procedimiento no invasivo de determinación del índice tobillo/brazo, requerido para dicha investigación.

También he sido informado/a de que mis datos personales serán tratados respetando el derecho a la intimidad, según la ley y protegidos.

Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO de forma VOLUNTARIA, a que se me realice la determinación tobillo/brazo y a que mis datos sean utilizados para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

Quito,.....de..... del 2012

\_\_\_\_\_  
Firma



## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Álvarez EM, Torres A, Torres AY, Alfonso LA, Lima GH. Factores de riesgo cardiovascular en el paciente con infección por VIH. Rev méd electrón [En línea]. 2010 Ene [acceso 15 Junio 2012]; 32(1): [1-6 ]. Disponible en URL: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202010/vol6%202010/tema13.htm>
- 2) Cacoub P, Cambou J, Kownator S, Belliard J, Beregi J, Branchereau A et al. Prevalence of peripheral arterial disease in high-risk patients and ankle-brachial index in general practice: a cross-sectional study. Int J Clin Pract. 2009; Jan; 63(1): 63–70.
- 3) Campus Esther [en línea]. Madrid: Universidad Rey Juan Carlos, 2009 [12 Jun 2012]. Virología del VIH [1-30]. Disponible en: [http://www.campusesther.org/2011/?page\\_id=295&redirect\\_to=http%3A%2F%2Fwww.campusesther.org%2F2011%2F&reauth=1](http://www.campusesther.org/2011/?page_id=295&redirect_to=http%3A%2F%2Fwww.campusesther.org%2F2011%2F&reauth=1)
- 4) Canalejo E; Cabello N, Perales I, Allodi S; Sánchez A. Enfermedad arterial periférica asintomática estimada mediante el índice tobillo-brazo

en pacientes con infección por el VIH: prevalencia y factores de riesgo asociados. Elsevier. 2011; Sep; 29(9):672–678

- 5) Coalición Ecuatoriana de Personas que viven con VIH/Sida. (P.V.V.S) [en línea] Ecuador; 2012 [actualizado 2010; accesado 25 mayo 2012]. Información sobre VIH- Estadísticas. [aproximadamente 5 pantallas]. Disponible en: <http://www.coalicionecuadoriana.org/cepvvs.php?c=1289>
- 6) El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med. 2006; 355:2283-96.
- 7) Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo L, Jameson J, Loscalzo J. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados. Harrison. Principios de Medicina Interna. 17va ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2011: vol.2 p.149-204.
- 8) Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. JAMA 2008; 300:197-208

- 9) Gonzalo M. Prevalencia de la enfermedad arterial periférica (EAP) en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH/SIDA). Reduca [en línea]. 2010 [accesado 5 Ene 2012]; 2 (1): [1095-1109]. Disponible en: <http://www.revistareduca.es/index.php/reduca-enfermeria/article/viewFile/230/252>
- 10) Guindo J, Martínez M, Gu G, Punti J, Bermúdez P, Martínez A. Métodos diagnósticos de la enfermedad arterial periférica. Importancia del índice tobillo-brazo como técnica de criba. RevEspCardiol [en línea] 2009 [accesado 15 May 2012] ; 9 Supl D: [11-17] Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/sites/default/files/elsevier/pdf/25/25v09nSupl.Da13145827pdf001.pdf>
- 11) Gutiérrez F, Bernal E, Padilla S, Hernández I, Masia M. Relationship between ankle-brachial index and carotid intima-media thickness in HIV-infected patients. AIDS. 2008; 22: 1369-71.
- 12) Gutiérrez F, Masia M. Enfermedad arterial periférica: un nuevo desafío para los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. MedClin(Barc).2010;135(12):546–548

- 13) *Kramer A, Ramos A, Sprin E, Manfroi W. Alteraciones Metabólicas, Terapia Antirretroviral y Enfermedad Cardiovascular en Adultos Mayores Portadores de VIH. ArqBrasCardiol 2009; 93(5): 549-556*
- 14) *Masiá-Canuto M, Bernal-Morell E, Gutiérrez-Rodero F. Alteraciones lipídicas y riesgo cardiovascular asociado a la terapia antirretroviral. EnfermInfeccMicrobiolClin. 2006; 24 (10):637-48*
- 15) *Masiá M, Gutiérrez F. Factores de riesgo cardiovascular dependientes de la infección por VIH. Elsevier. 2009;27(1):17-23*
- 16) *Norgren L, Hiatt W.R, Dormandy J.A, Nehler M.R, Harris K.A, Fowkes F.G. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J VascEndovascSurg 33. 2007; 33 (1): 1-70.*
- 17) *Olalla J, Salas D, Del Arco A, De la Torre J, Prada JL, Machín-Hamalainen S, et al. Ankle-brachial index and HIV: the role of Antiretrovirals. HIV Med. 2009;10:1-5*
- 18) *Olalla J, Salas D, De La Torre J, Del Arco A, Prada J, García A. Uso del índice tobillo-brazo en la reclasificación del riesgo vascular en pacientes con infección VIH. Rev. méd. Chile [en línea]. 2011 Ago[ accesado 7*

May 2012]; 139: [1039-1045]. Disponible en:  
<http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v139n8/art09.pdf>.

19) ONUSIDA. Declaración de compromiso sobre VIH-SIDA, UNGASS:  
Informe del Gobierno del Ecuador relativo al período relativo 2006-2007.  
[s.l.] : Ministerio de Salud pública; 2007. [accesado el 15 Ene 2012].  
Disponible en:  
[http://data.unaids.org/pub/Report/2008/ecuador\\_2008\\_country\\_porgress\\_report\\_es.pdf](http://data.unaids.org/pub/Report/2008/ecuador_2008_country_porgress_report_es.pdf)

20) Palacios R, Alonso I, Hidalgo A, Aguilar I, Sánchez MA, Valdivieso P, et al. Peripheral arterial disease in HIV patients older than 50 years of age. *AIDS Res Hum Retroviruses*.2008; 8:1043-6.

21) Paraskevas KI, Katsiki N, Tzovaras AA, Koupidis SA, Mikhailidis DP. Peripheral arterial disease and HIV-positive patients. *Angiology*. 2011 Jan;62(1):7-9.

22) Pérez FI, Del Castro JA, Carreño J, Rivas M. Utilidad de los estudios no invasivos en la enfermedad arterial obstructiva periférica en Atención Primaria. *Semergen*.2009; 35(06):273-7.

- 23)Periard D, Cavassini M, Taffe´ P, Chevalley M, Senn L, Chapuis-Taillard C. et al. High Prevalence of Peripheral Arterial Disease in HIV-Infected Persons. HIV/AIDS. 2008. 46: 761-767
- 24)Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida. Organización Mundial de la Salud. Situación de la epidemia de Sida. Ginebra: ONUSIDA/OMS; 2009; 1-100.
- 25)Pío López, Yolanda Caicedo, Luisa Consuelo Rubiano, Carlos Alberto Cortés, Ángelo Valencia,Óscar Ramírez, Alexandra Sierra, Lina María Echeverri. Alteraciones metabólicas con terapia antirretroviral altamente efectiva en niños positivos para VIH, Cali, Colombia. Infectio. Volumen 13 No 4 - Diciembre de 2009.
- 26)Salas Daniel, Olalla Julia, Del Arco Alfonso, De La Torre Javier, Prada José Luis et al. Factores asociados al índice tobillo-brazo alterado en una cohorte de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana detipo1, Barcelona, España. RevMedClin (Barc); 135 (12): 533 – 536.

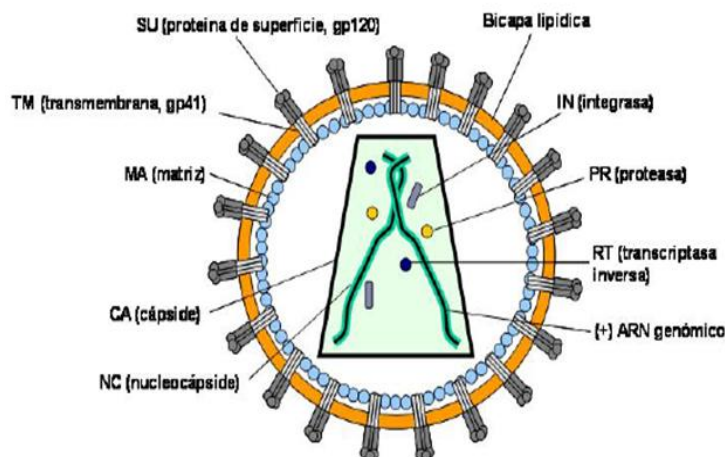
- 27) Serrano FJ, Conejero AM. Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. *RevEspCardiol*. 2007; 60(9):969-82.
- 28) Sharma A; Holman S; Pitts R; Minkoff HL; DeHovitz JA; Lazar J. Peripheral arterial disease in HIV-infected and uninfected women. *HIV Med*. 2007; 8:555–560
- 29) Solages A, Vita J.A, Thornton D, Murray J, Heeren T, Craven D, *et al*. Endothelial Function in HIV-Infected Persons. *CID*. 2006; 42: 1325–32
- 30) Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, *et al*. Risk of Myocardial Infarction in Patients with HIV Infection Exposed to Specific Individual Antiretroviral Drugs from the 3 Major Drug Classes: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study *J Infect Dis*. 2010; 201 (3): 318-330
- 31) Yicong Y, Yong Z, Xiaomeng L, Shuyang Z, Quan F, Ling L, *et al*. HIV Infection: An Independent Risk Factor of Peripheral Arterial Disease. *JAIDS*. 2010.; 53 (2) 276:278.

## APÉNDICE:

EL VIH es un retrovirus del género *Lentivirus* y se han identificado dos tipos: VIH-1 y VIH-2. Es un virus citopático, con períodos de incubación largo, portador de un genoma complejo, no oncogénico, con alta tasa de replicación, presenta viremia libre y variabilidad genética y antigénica, que le permiten escapar a la respuesta inmune.

### Estructura del VIH:

El VIH está constituido por una envuelta externa bicapa lipídica en la cual se inserta la glicoproteína de superficie gp120 (SU) y la proteína transmembrana gp41 (TM), en el interior del virus se encuentra la cápside formada principalmente por las proteínas de la matriz, como son (MA, p17), cápside (CA, p24) y nucleocápside (NC p7).



Campus Esther, 2009



Dentro de la cápside viral se localiza el material genético del virus, constituido por dos cadenas de ARN de polaridad positiva, asociada a las proteínas de la nucleocápside, las enzimas esenciales para la replicación del virus como son la transcriptasa inversa (RT), proteasa (PR) e integrasa (IN) y las proteínas reguladores (Ref, Nef, Vif, Vpu, Vpx).

### **Genoma del VIH:**

El genoma de los retrovirus consiste en dos moléculas de RNA de cadena sencilla y polaridad positiva, por lo que es un virus diploide. La organización genómica del VIH es siempre la misma: 5'-gag-pol-env-3'.

**TABLA 1: Genes del VIH que codifican para las distintas proteínas del virus.**

#### **Localización y función.**

| Gen        | Proteína   | Función   |
|------------|------------|---|
| <i>gag</i> | P24 (CA)   | Proteína estructural que forma la cápside   |
|            | P17 (MA)   | Proteína estructural que forma la matriz  |
|            | P7 (NC)    | Proteína estructural que forma la nucleocápside   |
| <i>pol</i> | PR         | Enzima proteasa. Implicada en la maduración del virión.   |
|            | RT         | Enzima transcriptasa inversa. Cataliza el paso de ARN a ADN.  |
|            | IN         | Enzima integrasa. Implicada en la integración del ADNds (ADN proviral) sintetizado en el genoma de la célula infectada.   |
| <i>env</i> | gp120 (SU) | Proteína estructural que forma la envuelta. Se une al receptor CD4 y a los correceptores.   |
|            | gp41 (TM)  | Proteína estructural que forma la envuelta. Implicada en la fusión de membranas viral y celular.  |
| <i>tat</i> | Tat        | Factor viral de transactivación transcripcional. Proteína reguladora esencial para la replicación del virus. Actúa uniéndose a la región TAR del genoma.                |
| <i>rev</i> | Rev        | Segunda proteína reguladora esencial para el virus. Es una fosfoproteína que se une a RER y promueve el transporte y estabilización del ARNm entre núcleo y citoplasma. |
| <i>nef</i> | Nef        | Regulador negativo de la presencia del receptor CD4 y moléculas MHC de clase I en la membrana celular.  |

|            |     |   |
|------------|-----|---|
| <i>vif</i> | Vif | Factor de infectividad viral. Inhibe la acción antiviral de proteínas celulares sobre el ARN viral.                               |
| <i>vpr</i> | Vpr | Proteína implicada en el transporte de complejos de preintegración, transactivación de genes celulares, parada del ciclo celular. |
| <i>vpu</i> | Vpu | Proteína única al VIH-1 implicada en la degradación de CD4 en el retículo endoplasmático y liberación de viriones.                |
| <i>vpx</i> | Vpx | Proteína homologa a Vpr presente solo en VIH-2.   |

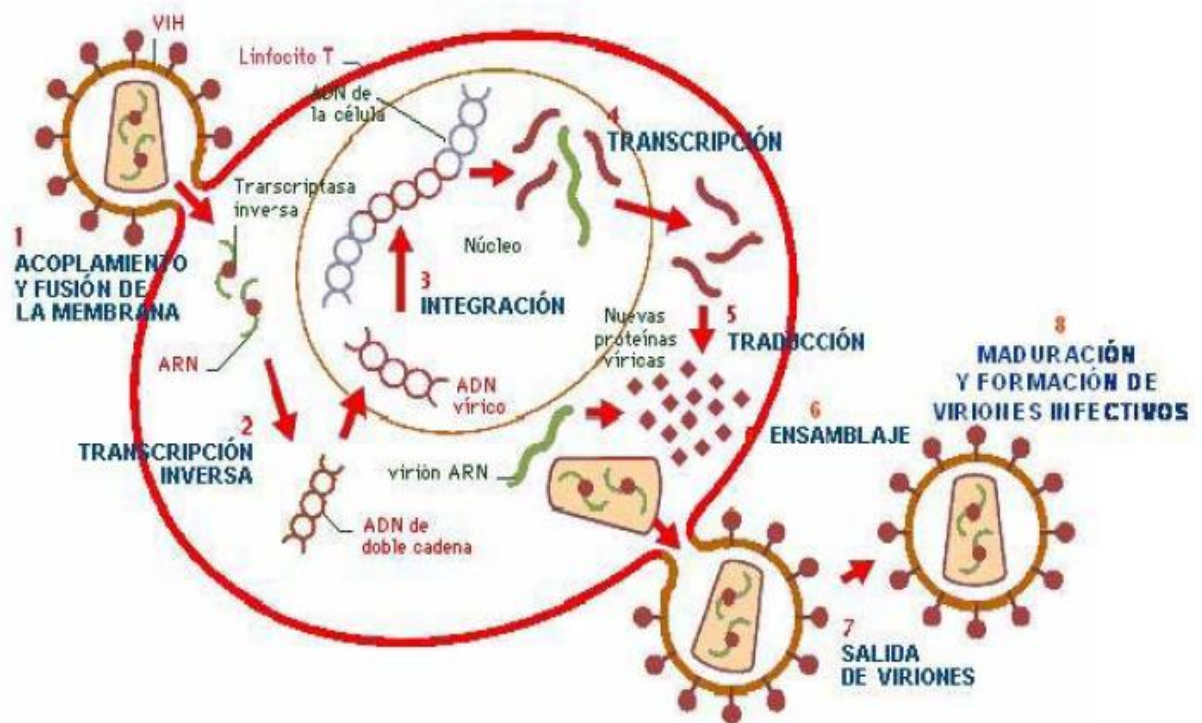
Campus Esther, 2009

### ***Ciclo replicativo del VIH:***

La replicación del VIH se puede dividir en las siguientes etapas:

1. Entrada del virus en la célula huésped por la unión del glicoproteína gp120 con el receptor CD4 y el correceptor de quimiocinas CCR5 o CXCR4 de los Ls T, mayoritariamente.
2. Liberación al citoplasma de la cápside viral
3. Transcripción en reverso del ARN genómico viral y formación de ADN complementario de doble cadena, mediado por la transcriptasa reversa.
4. Transporte del ADN al núcleo celular
5. Integración en el genoma de célula hospedadora por la acción de la integrasa.
6. Transcripción de los genes provirales, utilizando tanto factores virales como celulares.
7. Procesamiento de los transcritos primarios hasta ARN genómico viral y ARNm viral.

8. Traducción de los ARNm a las distintas proteínas virales en el citoplasma.
9. Procesamiento de los precursores poliproteicos
10. Salida del virión por gemación, arrastrando parte de la membrana de la célula huésped.
11. Maduración por medio de la acción de la proteasa, que corta las poliproteínas precursores, para formar el virión infectivo.

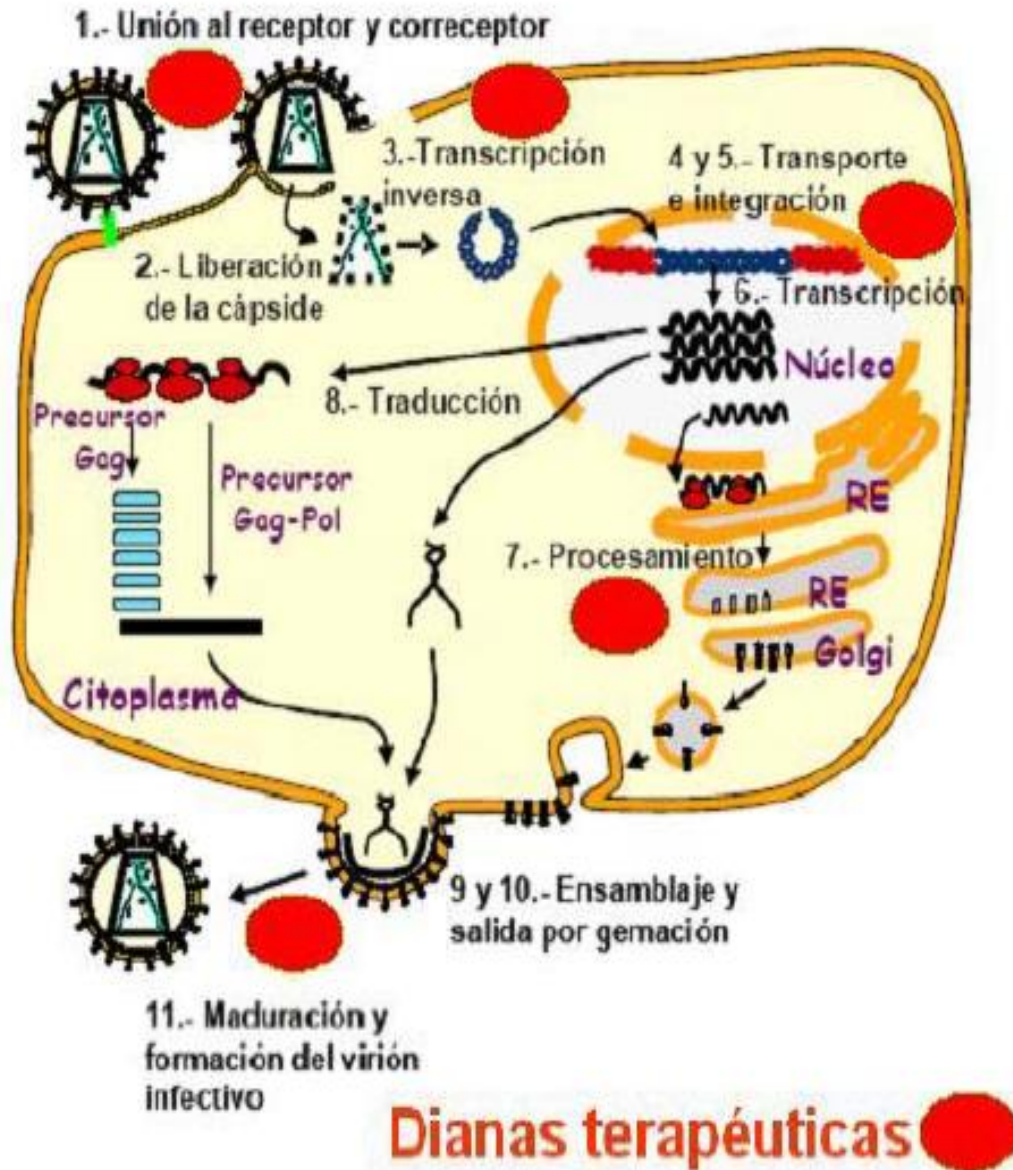


**Ciclo replicativo del VIH**

Campus Esther, 2009

## CICLO DEL VIH Y FÁRMACOS ANTIRETROVIRALES:

Dianas terapéuticas frente al VIH en el ciclo del VIH .-



Proteínas virales diana de los antirretrovirales en uso:

| PROTEÍNA VIRAL DIANA    | FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES                                      |
|-------------------------|---|
| Proteasa (PR)           | Inhibidores de la proteasa                                      |
| Retrotranscriptasa (RT) | Inhibidores de la retrotranscripción                            |
| Integrasa (IN)          | Inhibidores de la integración                                   |
| Gp41                    | Inhibidores de la fusión virus-célula                           |
| Gag                     | Inhibidores de la maduración (en fases avanzadas de desarrollo) |

Campus Esther, 2009